FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS.

Année 1909

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 22 Juillet 1909, à 1 heure.

Par M. Louis BOUDON

Né à Montpellier, le 11 décembre 1878.

Ancien interne des hôpitaux de Paris

LA

MYASTHÉNIE GRAVE

ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET PATHOGÉNIE

Président : M. G. BALLET, *Professeur.*

Juges : MM. RAYMOND, THOINOT, *Professeurs.* — CLAUDE, *Agrégé.*

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1909

UNIVERSITÉ DE PARIS. — FACULTÉ DE MÉDECINE

Doyen	M. LANDOUZY.
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	R. BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	DEJERINE. BRISSAUD.
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	MARIE (Pierre).
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils	HARTMANN.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	GILBERT.
Hygiène	CHANTEMESSE.
Médecine légale	THOINOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	CHAUFFARD.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	HAYEM. DIEULAFOY. DEBOVE. LANDOUZY.
Clinique des maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	BALLET (Gilbert).
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND.
Clinique chirurgicale	QUENU. RECLUS. SEGOND. DELBET.
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN.
Clinique d'accouchements	PINARD. BAR. RIBEMONT-DESSAIGNES.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	ROBIN.

Agrégés en exercice :

MM.			
AUVRAY.	CUNÉO.	LAUNOIS.	NOBÉCOURT.
BALTHAZARD.	DEMELIN.	LECÈNE.	OMBREDANNE.
BEZANÇON.	DESGREZ.	LEGRY.	POTOCKI.
BRANCA.	DUVAL.	LENORMANT.	PROUST.
BRINDEAU.	GOSSET.	LOEPER.	RÉNON.
BROCA (André).	GOUGET.	MACAIGNE.	RICHAUD.
BRUMPT.	JEANNIN.	MAILLARD.	RIEFFEL.
CARNOT.	JEANSELME.	MARION.	SICARD.
CASTAIGNE.	JOUSSET.	MORESTIN.	ZIMMERN.
CLAUDE.	LABBÉ.	MULON.	
COUVELAIRE.	LANGLOIS.	NICLOUX.	

Secrétaire de la Faculté : DESTOUCHES.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

438

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR GILBERT BALLET

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES MENTALES
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
MÉDECIN DE L'HOTEL-DIEU
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MONTPELLIER

MM. LES PROFESSEURS BAUMEL ET ESTOR

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

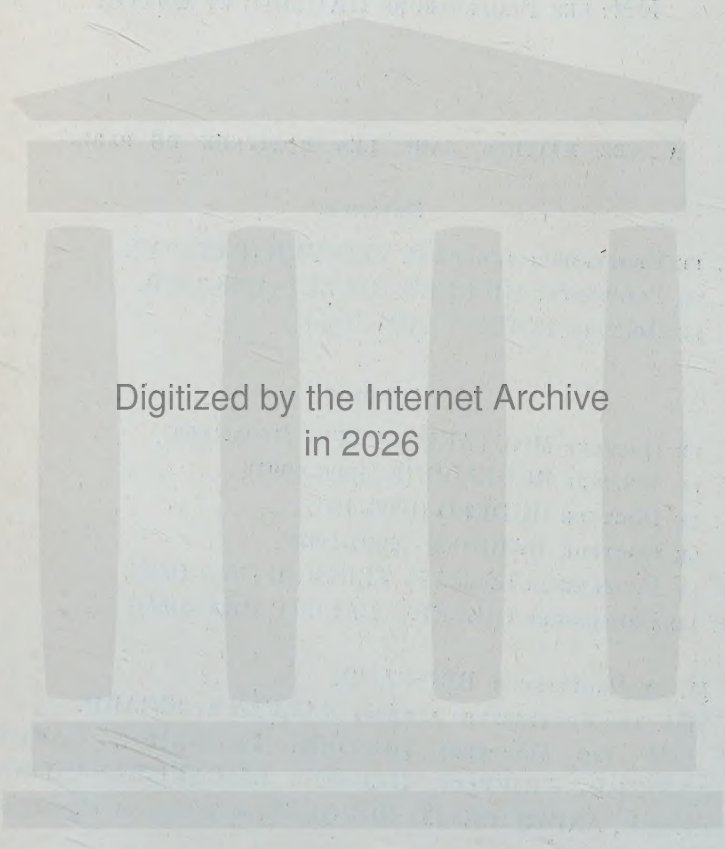
Externat

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. TEISSIER (1902-1903).
M. LE PROFESSEUR GILBERT BALLET (1903-1904).
M. LE DOCTEUR BOURCY (1904-1905).

Internat

M. LE DOCTEUR MOUTARD-MARTIN (1905-1906).
M. LE DOCTEUR BOULLOCHE (1906-1907).
M. LE DOCTEUR HUDELO (1906-1907).
M. LE DOCTEUR BARBIER (1907-1908).
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. TEISSIER (1907-1908).
M. LE PROFESSEUR GILBERT BALLET (1908-1909).

A M. LE PROFESSEUR BRISSAUD.
A MM. LES PROFESSEURS AGRÉGÉS MARFAN ET SICARD.
A MM. LES DOCTEURS DUFOUR, FOURNIER, GANDY, GARNIER, GRIFFON, HERBET, LAIGNEL-LAVASTINE, LESNÉ, ANDRÉ PETIT, SOUQUES, médecins et chirurgien des hôpitaux.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/lamysatheniegrav0000mlou

HISTORIQUE

La connaissance de la myasthénie grave est de date relativement récente. C'est, en effet, en 1877 que Wilks (1) attira le premier l'attention sur cette affection, en signalant un cas de paralysie bulbaire dans lequel la mort était survenue en quelques semaines par paralysie de la respiration. L'autopsie n'avait révélé aucune lésion appréciable du bulbe ni du système nerveux central.

A la vérité, on connaissait déjà l'existence de troubles bulbaires qu'aucune lésion n'explique à l'autopsie. Hallopeau (2) en signale l'existence, et sans doute il faut faire rentrer dans le cadre de la myasthénie grave, certaines de ces paralysies bulbaires que Déchery (3) dans une thèse inspirée par Duchenne (de Boulogne) désigne sous le nom de paralysie labio-glosso-laryngée non atrophique.

Les observations de ces auteurs, celle de Wilks, lui-même, passèrent inaperçues.

Ce n'est qu'une année après la publication de Wilks, que Erb (4), en 1878, au Congrès de Wiesbaden, puis dans un travail paru l'année suivante, attira de nouveau l'atten-

(1) Wilks. On cerebritis, hysteria, and bulbar paralysis, as illustrative of arrest of function of the cerebro-spinal centres. *Guy's Hospital Reports*. 1877. vol. XXIII, p. 7.

(2) Hallopeau. Th. d'agrégation, 1875.

(3) Déchery. *Quelques formes d'atrophie et de paralysies glosso-laryngées d'origine bulbaire*. Th. de Paris, 1870.

(4) Erb. Zur Kasuistik der bulbären Lähmungen : über einen neuen wahrscheinlich bulbären Symptomencomplex. *Arch. f. Psych.*, 1879, vol. IX, p. 336.

tion sur certaines formes de paralysies bulbaires anormales. Erb avait observé trois malades, deux hommes et une femme, qui présentaient des troubles parétiques dans le domaine des nerfs crâniens et cervicaux supérieurs. Trois phénomènes étaient particulièrement accusés : une blépharoptose double avec légère parésie des muscles extrinsèques des globes oculaires dans un cas, une faiblesse des muscles de la mastication, une parésie des muscles de la nuque. Il existait en outre de la difficulté des mouvements de la langue et des mouvements de déglutition, et de la faiblesse dans les membres. Le facial supérieur était parésié sans que le facial inférieur fut atteint.

Cependant on ne constatait aucune amyotrophie, en dehors d'un peu d'atrophie des muscles de la nuque chez deux malades. La sensibilité était intacte, les sphincters étaient normaux ; les pupilles réagissaient bien. Il n'existait aucun trouble intellectuel.

Erb, frappé par ces symptômes, par leur variabilité, par les alternatives d'amélioration et d'aggravation qu'ils présentaient et qui paraissaient en rapport avec la fatigue et le repos, isola ce syndrome et le décrivit comme un nouveau syndrome, « vraisemblablement d'origine bulbaire ». Les malades ne furent pas suivis et tout contrôle anatomique fit défaut.

Après ce travail de Erb, « le silence se fait », et il faut attendre dix ans pour retrouver dans la littérature médicale une observation de myasthénie grave.

En 1887, Oppenheim (1) publiait un nouveau cas de

(1) Oppenheim. Ueber einem Fall von chronischer progressiver Bulbärpa-

myasthénie grave dont il avait pu faire l'autopsie : devant l'absence de toute lésion bulbaire appréciable, il concluait que la maladie devait être considérée comme une névrose chronique et progressive, dont la caractéristique clinique était une paralysie labio-laryngée sans atrophie.

Cinq ans plus tard, Hoppe (1) décrivait de la façon suivante les caractères de l'affection : 1° Absence d'atrophie et de troubles de l'excitabilité électrique ; 2° participation du facial supérieur et du moteur oculaire commun ; 3° conservation des muscles innervés par l'hypoglosse ; 4° rémissions accusées et variations rapides dans l'intensité des symptômes ; 5° résultat négatif à l'autopsie.

Goldflam (2) précisait bientôt un caractère essentiel de la maladie : il montrait, en effet, que la caractéristique clinique du syndrome d'Erb est une fatigabilité plus grande des muscles et non une paralysie à proprement parler.

Enfin, l'année suivante, Jolly (3) donnait un nouveau signe considéré alors comme caractéristique de l'affection : la réaction électrique d'épuisement musculaire.

Ainsi s'était peu à peu constitué un nouveau syndrome qui, cliniquement du moins, paraissait nettement défini.

Dès lors, l'attention des observateurs se porta du côté de l'anatomie pathologique et de la pathogénie de l'affection : les premières recherches portèrent surtout sur le

ralyse ohne anatomischen Befund. *Arch. f. path. Anat. u. Physiol.*, 1887, vol. CVIII, p. 522.

(1) HOPPE. Ein Beitrag zur Kenntniss der bulbärparalyse. *Berlin. klin. Woch.*, 1892.

(2) GOLDFLAM. Ueber einen scheinbar heilbaren bulbarparalytischen Symptomencomplex mit Beteiligung der Extremitäten. *Deutsche Zeitsch. f. Nervenheilk.*, 1893, vol. IV, p. 312.

(3) JOLLY. Ueber Myasthenia gravis pseudo-paralytica. *Berlin. klin. Woch.*, 1895. p. 1 et 33.

bulbe et la protubérance. Mais si quelques examens montrèrent des lésions, d'ailleurs peu accentuées, dans la majorité des cas le bulbe et la protubérance furent trouvés normaux.

Une communication de Weigert (1), sur l'examen anatomique d'un cas observé par Laquer, à l'assemblée des neurologistes et des aliénistes du sud-ouest de l'Allemagne, vint orienter les recherches dans un sens tout différent. Ces auteurs avaient constaté à l'autopsie d'un malade atteint de myasthénie grave, l'existence d'une tumeur maligne du thymus, et d'autre part, au niveau des muscles, la présence de cellules identiques à celle de la tumeur thymique, sous forme d'amas cellulaires situés dans le perimysium externe et interne et même entre les fibres musculaires.

Dès lors l'attention est attirée, d'une part sur la persistance du thymus normal ou dégénéré, d'autre part sur les lésions musculaires, et on retrouve l'un et l'autre de ces caractères anatomiques dans la plupart des observations publiées depuis le travail de Weigert.

Telle est, rapidement esquissée, l'histoire clinique et anatomo-pathologique du syndrome d'Erb.

Nous avons eu l'occasion dans le service de M. le Prof. Gilbert-Ballet, dont nous avions l'honneur d'être l'interne, d'examiner un certain nombre de malades atteints de myasthénie grave. Nous n'avons retenu pour les apporter dans ce travail que deux observations qui nous ont paru présenter un réel intérêt, la première au point de vue de

(1) Laquer et Weigert. Beitrage zur Lehre von Erb'schen Krankheit. *Neurolog. Centralbl.*, 1901, p. 594.

l'anatomie pathologique, la seconde au point de vue de la pathogénie.

Comme on le verra, cette dernière observation nous a amené à envisager les rapports existant entre la myasthénie et le goître exophtalmique et à rapprocher de la myasthénie certaines paralysies, encore mal connues, qu'on observe, parfois au cours de la maladie de Basedow.

SYMPTOMES

Nous n'avons nullement l'intention de reprendre l'étude détaillée des symptômes de la myasthénie grave, dont M. Guillain a fait dans le *Traité de Médecine* un exposé remarquable. Cependant, quoique nous ayons pour but l'étude de l'anatomie pathologique et de la pathogénie du syndrome d'Erb, il nous paraît indispensable de préciser certains points de son histoire clinique.

Certains symptômes en effet ont été mis en valeur depuis l'apparition du travail de M. Guillain. D'autre part, l'existence de quelques-uns de ces signes, et l'interprétation qu'on peut en fournir, nous sera d'une grande utilité pour éclairer certains points d'une pathogénie encore très obscure.

La paralysie bulbo-spinale-asthénique atteint plus la femme que l'homme. Sur un relevé de 114 cas, Hun (1) n'a trouvé que 40 cas chez l'homme. L'affection frapperait donc la femme dans les deux tiers des cas.

On l'observe surtout chez des individus jeunes et son maximum de fréquence est entre 10 et 30 ans. Cependant V. Ballet (2) signale que chez l'homme, la maladie se

(1) Hun, Blumer et Streeter. Myasthenia gravis. *Albany Medical Annals*, XXV, 1904, p. 28.

(2) V. Ballet. *La paralysie bulbo-spinale asthénique ou syndrome d'Erb*. Thèse de Paris, 1898.

développerait à un âge plus avancé et que chez lui on la verrait rarement se développer avant 40 ans.

Un des symptômes les plus fréquents du début est la céphalée. Elle peut précéder de plusieurs annés l'apparition des troubles moteurs et dans une des observations que nous apportons dans ce travail, elle l'avait précédée de 3 ans.

Le début des *troubles moteurs* a lieu le plus souvent dans le domaine des nerfs du pédoncule, de la protubérance et du bulbe, et dans ce cas c'est presque toujours le ptosis qui ouvre la scène ; mais souvent aussi, « dans 20 % des cas environ », le début se fait dans les muscles des membres. Quel qu'ait été le mode de début, il est de règle de voir les troubles moteurs s'étendre et atteindre soit des nerfs voisins de ceux par lesquels ils ont débuté, soit d'autres fois des nerfs situés à une grande distance de ceux-ci.

Quoiqu'il en soit, et quel qu'ait été le mode de début, il est de règle de voir les malades présenter des signes de paralysie bulbaire.

Tantôt les troubles parétiques atteignent la plupart des nerfs bulbaires. Le malade se présente alors avec un ptosis uni ou bilatéral, une ophtalmoplégie externe tantôt complète, le plus souvent n'atteignant qu'un certain nombre des muscles extrinsèques des globes oculaires. La face a perdu toute expression ; cependant il n'est pas rare de voir le facial supérieur atteint alors que le facial inférieur est respecté. Les muscles de la langue, les muscles masticateurs, les muscles du larynx peuvent être pris également.

Mais dans d'autres cas, et ils sont loin d'être rares, l'affection n'atteint qu'un petit nombre des muscles innervés par les nerfs ayant leur noyau d'origine dans le pédoncule, la protubérance ou le bulbe. Fréquemment on ne constate chez les malades qu'un ptosis uni ou bilatéral, ou bien de la paralysie de certains des muscles extrinsèques des globes oculaires. Dans certains cas, seule la déglutition est difficile ; dans d'autres, les troubles sont limités au larynx.

Les muscles de la nuque sont presque toujours intéressés et c'est là, selon la remarque de MM. Brissaud et Lantzenberg (1), un des symptômes les plus constants et les plus caractéristiques de la maladie. Il est fréquent de voir en même temps la paralysie des muscles de la région antérieure du cou et en particulier du sterno-cleido-mastoïdien, si bien que les malades ne peuvent plus maintenir verticale leur tête qui oscille sur leurs épaules.

« Pour peu que les symptômes bulbaires soient accusés, le malade, avec ses yeux mi-clos, ses paupières tombantes, son facies hébété et pleurard, sa tête roulant sur la poitrine, revêt à s'y méprendre l'aspect d'une personne que le sommeil a envahi. » (V. Ballet.)

Les membres sont pris fréquemment, soit dès le début de l'affection, soit tardivement; les troubles parétiques peuvent y prédominer et même y demeurer localisés, n'intéressant que d'une façon tout à fait insignifiante les muscles innervés par les nerfs bulbaires. L'observation de

(1) Brissaud et Lantzerberg. Le syndrome bulbaire d'Erb. *Arch. gén. de Méd.* mars 1897.

MM. Dupré et Pagniez (1) en est un exemple remarquable.

Mais, quelle que soit la localisation des troubles moteurs, ils présentent des caractères particuliers sur lesquels on ne saurait trop insister.

C'est d'abord leur variabilité ; ils apparaissent et disparaissent, s'atténuent ou s'accentuent d'un jour à l'autre, d'un moment à l'autre même, sans cause appréciable. Le froid cependant est noté dans un grand nombre d'observations comme déterminant une aggravation de la paralysie. De plus, et c'est là un caractère important que Goldflam a le premier mis en évidence, les malades ne présentent pas de paralysie à proprement parler. Ce qui caractérise avant tout leurs troubles moteurs, c'est une fatigabilité plus grande des muscles, une « épuisabilité facile ».

Cette épuisabilité facile, elle apparaît nettement dans tous les troubles moteurs : le matin, au réveil, les muscles fonctionnent normalement, puis, plus ou moins vite suivant les malades, le ptosis, le strabisme apparaissent. De même la mastication, la déglutition sont possibles au début d'un repas, mais, au bout d'un certain temps, le malade est dans l'impossibilité de mâcher les aliments et de faire des mouvements de déglutition. Il en est de même de tous les troubles moteurs. Fait important : alors qu'un muscle fatigué ne peut plus se contracter, il suffit d'un temps de repos, même très court, pour qu'il puisse retrouver toute sa force.

C'est cette épuisabilité rapide du muscle que permet de

(1) Dupré et Pagniez. Myasthénie hypotonique mortelle. *Nouvelle icon. de la Salpétrière*, p. 247.

décéler facilement l'examen électrique. On croyait en effet jusqu'au travail de Jolly que l'examen électrique ne révélait aucune modification de la contractilité musculaire. Mais Jolly (1) a donné le nom de réaction myasthénique à un trouble dont il décrit ainsi les caractères :

« Lorsqu'on fait agir une excitation tétanique sur un « muscle pendant un certain temps, soit par excitation « directe, soit par l'intermédiaire du nerf, on voit appa- « raître des phénomènes identiques à ceux qu'on observe « dans la fatigue du muscle due à des contractions volon- « taires.

« Ce trouble apparaît nettement quand on procède de « la manière suivante : on fait passer le courant d'induc- « tion pendant quelques secondes ; ce courant tétanise « fortement le muscle. Alors, si, sans déplacer les élec- « trodes on détermine de nouvelles excitations de même « intensité et de courte durée, on constate que la tétanisa- « tion est moins nette à chaque nouvelle excitation et on la « voit même diminuer de plus en plus pendant une exci- « tation déterminée. Bientôt on atteint un état dans lequel, « chaque fois que le courant commence à passer, on « obtient une contraction comparable à celle obtenue par « la fermeture du courant galvanique ; l'excitation conti- « nuant, on obtient une contraction tout à fait faible et « qui finit par disparaître complètement.

« Si on augmente l'intensité du courant, ou si après « une pause d'une demi-minute ou une minute on emploie « le même courant, on observe les mêmes phénomènes :

(1) Jolly. *Loc. cit.*

« c'est d'abord une tétanisation qui dure toute la durée de « l'excitation; bientôt on observe la diminution des con- « tractions et enfin seulement une contraction coïncidant « avec la fermeture du courant et suivie d'une tétanisation « plus ou moins faible du muscle qui tend à disparaître.

« Si le courant agit d'une manière continue pendant un « quart de minute ou une demi-minute, on observe une « diminution progressive de la contraction qui disparaît « plus ou moins tôt, d'après l'intensité de l'excitation. Ici « encore une pause d'à peine une minute suffit à rendre « toute sa force à l'excitation. »

Jolly donna à cette réaction le nom de réaction myasthénique. Il conclut de ces recherches que la paralysie bulbo-spinale asthénique avait vraisemblablement une origine musculaire. Cependant, rappelant la réaction d'épuisement décrite en 1868 par Bénédickt (1) au cours des lésions cérébrales et les expériences de Mosso sur la fatigue, il ne présente cette conclusisn qu'avec des réserves formelles, « on doit se demander, dit-il, si ce trouble musculaire ne dépendrait pas d'un changement dans les centres nerveux ».

Murri (2) reprenant, la même année, les recherches de Jolly, montra à l'inverse des conclusions de celui-ci, que lorsque le courant faradique avait épuisé la contractilité d'un muscle, la volonté pouvait encore produire une contraction.

Depuis cette époque, les recherches sur la réaction

(1) Benedickt. *Elektrotherapie*, p. 51 et 210. Vienne, 1868.
(2) Murri. Sopra un caso di malattia di Erb. *Policlinico*, 1895.
— Stanchezza e miasthenia. *Riv. crit. d. clinic. medic.*, 1902.

myasthénique se sont multipliées et ce trouble a été trouvé dans de nombreuses affections : Monguzzi (1) pense qu'elle est fréquente dans la neurasthénie traumatique. Flora (2) l'a constatée dans la neurasthénie, l'hystéro-neurasthénie traumatique, le tabes, dans un cas de tumeur du cervelet et dans un cas de monoplégie hystérique dans lequel la réaction passait avec la paralysie du côté opposé quand on provoquait le transfert par la suggestion. Salmon (3) a observé également la réaction myasthénique dans un cas de monoplégie hystérique, dans un cas d'hémiplégie infantile et chez deux malades atteints de maladie de Basedow. Enfin de Lorenzi (4) déclare avoir trouvé la réaction myasthénique de façon constante dans la maladie de Basedow.

D'autre part les cas ne sont pas rares de paralysie bulbo-spinale-asthénique ou la réaction myasthénique faisait défaut et MM. Raymond et Lejonne (5) en particulier, ont publié deux cas de myasthénie caractéristique dans lesquels la réaction myasthénique était absente.

La réaction myasténique n'a pas, comme on avait pu le penser un moment, de valeur spécifique. Elle n'est qu'une façon de mettre en évidence la fatigue musculaire.

La fatigue musculaire qui caractérise la paralysie bulbo-spinale-asthénique est très variable suivant les cas, et pour un même malade suivant la période de la maladie.

(1) Monguzzi. La réaction myasthénique dans la neurasthénie traumatique. *Gaz. medic. Lombard*, 1907. Anal, in *Rev. neurol.*, 1907, p. 951.

(2) Flora. Ricerche sperimentali sull'affaticamento elletrico muscolare e sulla reazione elletrica miastenica. *Rev. crit. d. clinic. medic.*, 1902, p. 280.

(3) Salmon. La reazione di Jolly miastenica r *Policlinico.*, 1907.

(4) Lorenzi (de). Cité par Marinesco.

(5) Raymond et Lejonne. Deux cas de myasténie bulbo-spinale — *Revue neurol.* n° 15, 15 août 1906.

Au début de l'affection et dans certains cas bénins, elle peut être légère au point d'être compatible avec l'existence normale d'un individu ; elle s'accentue à mesure que la maladie progresse au point dans les cas graves d'immobiliser les malades au lit : il s'agit presque à ce moment d'une véritable paralysie.

Un fait intéressant à noter est l'apparition de la fatigue dans certains muscles, alors que d'autres muscles se fatiguent. C'est ainsi que chez une malade de Buzzard (1) (Obs. 2) « quand les membres se fatiguaient, au bout de peu de temps, le ptosis était plus marqué ».

Nous n'avons eu en vue jusqu'ici que les muscles de la vie de relation ; mais les muscles respiratoires sont pris dans la presque totalité des cas et il n'est presque pas d'observation où leur participation ne soit notée : tantôt il s'agit d'oppression apparaissant à la suite de fatigue musculaire, tantôt et plus souvent ces troubles respiratoires surviennent à une période avancée de l'affection : il n'est pas rare alors de voir des malades, immobilisés dans leur lit par leur trouble moteur, être pris, sans motif apparent, de crises de dyspnée se répétant à intervalles variables, jusqu'au jour où l'une d'elles amènera la mort. Enfin, il est également fréquent de voir, à l'occasion de congestions pulmonaires qui viennent augmenter le travail des muscles respiratoires, ces crises de dyspnée éclater et entraîner la mort.

Le *muscle cardiaque* lui-même est fréquemment atteint. La rapidité du pouls est augmentée le plus souvent sous

(1) Buzzard. The clinical history and post-mortem examination of five cases of myasthenia gravis. *Brain*, 1905. p. 438.

l'influence de la fatigue, de la marche ; dans des cas plus rares, sous l'influence de la fatigue le pouls se ralentit. Ce dernier phénomène se produisait chez un malade de Grocco. La malade de Mendel (1) présentait des intermittences toutes les 10 ou 20 pulsations le matin ; le soir après la fatigue, ces intermittences se reproduisaient toutes les 4 ou 5 pulsations.

Chez le malade de Laquer et Weigert, « le soir la fatigue augmentait et les muscles étaient presque en état de parésie. Le malade avait une faiblesse cardiaque prononcée ; il était pâle et avait des bourdonnements d'oreilles. Le pouls de 72 tombait à 40, avec faux pas du cœur. Le travail psychique de même que le travail physique fatiguait le cœur ». Ce dernier fait a été rarement noté.

Cette participation du myocarde aux phénomènes myasthéniques, a pu être mise en évidence par Lévi (2) qui, par la radioscopie a montré la dilatation du cœur sous l'influence de la fatigue.

D'autre part Steinert (3), étudiant la pression artérielle chez les myasthéniques, a trouvé chez ces malades un abaissement de la pression par l'effort.

Bien plus, la fatigue des muscles de l'iris a été quelquefois notée. Grocco, le premier, a signalé l'épuisabilité du constructeur de l'iris sous l'influence d'un stimulus rapide prolongé. Link signale également chez son malade

(1) Mendel. Un cas de myasthénie pseudo-paralytique grave. *Neurol. Centrabl.*, 1901. Anal. in *Rev. neur.*, 1901. p. 862

(2) Levi. Radiologische Untersuchungen über die Ermüdbarkeit des Herzens ùnd des Zwerchfells bei Myasthenia gravis. *Wien. klin. Rundschau.*, 1906. XX, p. 265.

(3) Steinert. *Deutsches Arch. f. klin. Med.*, 1903. Anal. in *Neurol. Centralbl.*, 1904. p. 80.

que la pupille gauche réagissait plus lentement que la droite. Chez la malade de Mendel, l'excitation lumineuse amenait une contraction de la pupille qui se dilatait aussitôt, puis se contractait et ainsi de suite. Si on éclairait la pupille plusieurs fois de suite, la contraction s'affaiblissait.

De même, la réaction de la pupille à la lumière disparaissait chez le malade de Reneki (1) après un certain nombre d'excitations.

Il semble donc que, comme celle des muscles striés, la contractibilité des muscles lisses puisse être atteinte.

Cependant, leur atteinte est moins constante; elle peut même faire défaut dans des cas où l'atteinte des muscles striés est considérable.

A cet égard, l'observation de Tilney (2) est particulièrement démonstrative : chez une malade de 24 ans, qui présentait des signes très marqués de myasthénie grave, cet auteur a vu évoluer une grossesse jusqu'à sa terminaison. La malade qui, au moment de la fin de sa grossesse présentait des crises de faiblesse de ses muscles telles qu'elle se laissait tomber et était obligée de rester alors au repos pendant un ou deux jours, accoucha cependant normalement. Chez cette malade. primipare, la durée du travail ne dépassa pas cinq heures et demie. Elle succombait d'ailleurs quelques jours après l'accouchement à des troubles respiratoires.

Un dernier symptôme moteur attirera notre attention,

(1) Reneki. Sur la myasthénie. *Przeglad Cekarski,* 1902. Anal. in *Neurologisches Centralblatt,* 1904, p. 78.

(2) Tilney. Un cas de myasthénie grave pseudo-paralytique avec adénome de l'hypophyse. *Neurographs,* I, n° 1, 1907.

c'est l'existence de chutes : nous ne voulons par parler de cette sorte de dérobement des jambes qui survient chez les myasténiques pendant la marche.

Nous faisons allusion à cet affaisement des malades sur eux-mêmes dès qu'ils tentent de sortir de leur lit. Il ne s'agit pas ici de paralysie, puisque la force pendant un temps très court est conservée ; il s'agit du degré le plus élevé de l'épuisabilité facile du muscle qui constitue la base même du syndrome. Nous retrouvons ces crises de faiblesse dans l'observation d'une de nos malades. Elles existaient également chez la malade de Tilney, dont nous venons de parler, chez la malade de Paul (1) et chez la malade de Hödlmoser.

Les *réflexes* sont presque toujours normaux, et chose remarquable, qui avait, dès le début, frappé les observateurs, on ne constate que dans des cas extrêmement rares, l'atrophie musculaire.

Cependant, il est des cas indiscutables où l'*atrophie musculaire* est notée. Le premier malade de Erb avait les bords antérieurs de son trapèze soit amincis et effilés, soit atrophiés. Sa deuxième malade présentait de l'atrophie des masséters et de la langue qui présentait des mouvements fibrillaires. Pineles signale chez sa seconde malade l'existence d'une certaine atrophie de la langue. La seconde malade de Kojewnikoff présentait également une atrophie légère de la langue avec réaction de dégénérescence. Dreschfeld, Leiffmann, ont également observé de l'atrophie de la langue.

(1) Paul. *Boston medical and surgical journal*, 2 décembre, 1900, p. 632.

Laquer (1) a observé dans un cas de l'atrophie du deltoïde, du biceps, du triceps, des interosseux, du quadriceps et des petits muscles de la main. Dans ces muscles, la contraction à l'excitation faradique était lente à se produire. Dans une communication ultérieure, Laquer signale qu'il s'est produit un arrêt dans l'évolution des symptômes.

Plus récemment, Fabris (2) a communiqué un cas de myasthénie avec faiblesse et atrophie des muscles du cou, des épaules et des bras sans réaction myasthénique ni réaction de dégénérescence.

On n'a jamais signalé de troubles sphinctériens.

Les *troubles sensitifs* ne nous paraissent pas avoir suffisamment attiré l'attention. La céphalée est notée d'une façon presque constante dans les observations, précédant souvent de plusieurs mois et même de plusieurs années les premiers troubles moteurs.

Les douleurs à caractères névralgiques, quoique moins fréquentes, sont signalées dans bon nombre d'observations.

La troisième malade de Erb souffrait de douleurs lancinantes à la nuque. Goldflam (3) signale chez la première de ses malades l'existence de douleurs atroces à la nuque, au début de la maladie, et plus tard de douleurs et de fourmillements dans tout le corps; un autre de ses malades souffrait de douleurs déchirantes aux épaules et à la région

(1) Laquer. *Volkmann's Sammlung klin. Vorträge*, 1898, n° 205.
(2) Fabris. A propos d'un cas de maladie d'Erb. *Riforma medica*, 1907, n° 36, p. 988. Anal. in *Rev. neurol.*, 1907, p. 1246.
(3) Goldflam, *Loc. cit*,

lombaire. La malade de Sossedoff se plaignait de fourmillements dans les mains et dans les doigts et parfois de douleurs lombaires violentes, irradiant dans l'aîne gauche, et si fortes que la malade ne pouvait marcher.

La malade de V. Ballet souffrait d'une névralgie du trijumeau.

Giese et Schultze signalent chez leur malade l'existence de paresthésie de la main droite.

La malade de Link se plaignait depuis plusieurs années de douleurs dans les membres, quand apparurent les premiers troubles moteurs. Chez le malade de Hun, l'affection débuta par des douleurs dans le mollet gauche.

Chwosteck dit avoir observé des malades se plaignant de troubles sensitifs; Buzzard en signale également.

Il n'est pas très rare de voir des troubles de la sensibilité objective, soit sous forme de paresthésie, soit sous forme d'anesthésie. La malade de V. Ballet présentait du côté droit de la face une anesthésie incomplète au tact, à la douleur, à la chaleur. Buzzard chez le malade qui fait l'objet de sa première observation, signale l'existence de troubles de la sensibilité à type radiculaire.

Il existait « dit-il, de l'analgésie de la moitié inférieure de chaque bras et des quatrième et cinquième doigts. Sur le tronc, l'analgésie était presque complète entre le deuxième cartilage costal et une ligne située environ à un centimètre au-dessus de l'ombilic. L'analgésie était encore plus étendue aux membres inférieurs. »

« La sensibilité au contact avait disparu sur toute la hauteur du membre supérieur sauf sur une étroite bande, le long du bord externe de l'avant-bras et du pouce. Elle

avait également disparu sur le tronc dans la zone où existait de l'analgésie et sur les membres inférieurs jusqu'aux genoux ».

Tout récemment enfin, Booth a observé chez un enfant de 11 ans, une petite zone de diminution de la sensibilité à la partie inférieure du bras droit et du côté droit de la face, sans analgésie ni thermoanesthésie.

Nous sommes donc en droit de conclure que dans des cas, il est vrai exceptionnels, des symptômes sensitifs ont été constatés.

Les *organes des sens* eux-mêmes ont présenté dans certains cas quelques troubles : le troisième malade de Erb avait des éblouissements sans lésions oculaires. Kojewnikoff a signalé la fatigue de la rétine, et chez un autre malade la diminution du goût; Sinkler, des troubles de la vision; Erb, Hoppe, Raymond, Eulenbourg, Sossedoff, des troubles du côté de l'ouië; une de nos malades enfin présentait de l'hyperosmie douloureuse.

Enfin, dans quelques cas très rares, on a signalé des anomalies secrétoires; secrétions de sueurs anormales, polyurie.

Diller (1) a observé une malade qui présenta au cours d'une myasthénie des *plaques d'œdème* non inflammatoire, très douloureuses disparaissant en quelques jours. Le malade de Boldt eût également deux plaques d'œdème, une au bras et l'autre à la main gauches.

Les *troubles* psychiques enfin sont moins exceptionnels qu'on a voulu le dire. Erb a signalé la dépression

(1) Diller. *The Journal of nervous and mental disease*, 1903, n° 4, p. 210.

morale ; Ivanoff, l'état mélancolique ; Pineles, des phobies ; Collins, un état passager de confusion mentale ; de Buck, une certaine dépression morale ; Mohr, des états d'excitation passagers ; une des malades de Buzzard présentait des idées de persécution avec état mélancolique et tendance au suicide, plus marquées pendant certaines périodes. Raymond et Alquier disent que chez leurs malades l'intelligence et la mémoire ont baissé.

Les *vertiges* ont été fréquemment observés ; Erb les signale chez deux de ses malades ; Goldflam les a observés. La troisième malade de Pineles avait des vertiges tels qu'elle ne pouvait pas marcher. Le malade de Laquer et Weigert en souffrait également.

Enfin, une malade de Goldflam avait des pertes de connaissance avec des convulsions, que Goldflam, qui d'ailleurs n'a pas pu observer lui-même ces crises, considère comme de nature hystérique. Un malade de Gowers présentait des accès épileptiques. La deuxième malade de Kojewnikoff présentait également des crises convulsives.

Telle est dans ses grandes lignes la symptomatologie de la myasthénie grave. Si la fatigabilité, l'épuisement facile du muscle est le symptôme qui en constitue le trait essentiel, on voit donc qu'à côté de lui il faut faire place aux signes sensitifs, sensoriels et même aux troubles psychiques.

L'évolution de la maladie est des plus variables : ne dépassant pas un mois dans les cas très rapides (Widal et Marinesco, Dorendorf), elle peut se prolonger pendant douze ans et davantage. La moyenne des cas ne dépasse

pas dix-huit mois à deux ans. La mort survient presque toujours par troubles respiratoires.

On observe fréquemment des rémissions dont certaines peuvent durer plusieurs années, et cela doit rendre toujours très réservé pour affirmer la guérison. Il semble bien que dans certains cas la guérison ait été observée. Goldflam, qui cependant met en garde contre l'erreur qui consisterait à prendre pour une guérison définitive une longue rémission, affirme avoir vu guérir une malade chez laquelle l'affection avait duré neuf ans, et qui avait présenté même des accidents respiratoires.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Erb, décrivant le syndrome qui porte son nom, et pensant que seule une lésion de mésocéphale pouvait en fournir une explication rationnelle, l'avait considéré comme une affection « vraisemblablement d'origine bulbaire ». Aussi est-ce du côté du bulbe et de la protubérance que les premiers observateurs, animés de la même pensée, dirigèrent leurs recherches. Mais, malgré les examens les plus attentifs, ils ne purent déceler aucune lésion qui rendit compte des symptômes.

Le seul fait anormal signalé dans quelques-unes des premières autopsies, est la présence de petites hémorragies des centres nerveux, d'ailleurs récentes, et ne pouvant pas, par conséquent, avoir joué un rôle dans l'affection.

Pendant toute une première période, les examens anatomiques ne donnent guère que des résultats négatifs. On retrouve cette absence de toute lésion dans les autopsies des malades de Wilks, d'Oppenheim, de Shaw et dans une trentaine environ d'autres cas de myasthénie grave.

Cette absence de lésions fut dès lors considérée comme caractéristique de l'affection à laquelle Oppenheim proposa même de donner le nom de « paralysie bulbaire sans lésion anatomique ».

§ 1. — Les lésions du système nerveux dans la myasthénie grave.

A la vérité, quelques observateurs constatèrent cependant des modifications du système nerveux.

En 1894, Mayer signale l'existence de vacuoles dans les noyaux des cellules de l'hypoglosse et l'atrophie des cellules des cornes antérieures de la moelle.

Senator, chez une malade ayant présenté des signes de myasthénie, trouve des anomalies du système nerveux : moëlle petite, présence en certains points de deux et même de trois canaux épendymaires, et d'autre part, dégénérescence de quelques fibres de l'hypoglosse. La malade était atteinte d'un sarcome des côtes ; ses reins présentaient des lésions de dégénérescence amyloïde.

Eisenlhor constate dans les racines de l'hypoglosse et du pneumogastrique des fibres plus petites que les fibres normales, sans modification de leur structure. Oppenheim trouva dans un cas des altérations analogues.

MM. Widal et Marinesco (1), publièrent en 1897, l'observation d'un homme chez lequel la maladie avait évolué particulièrement vite : il s'était, en effet, écoulé moins d'un mois entre le début des accidents et la mort. L'examen histologique des noyaux du moteur oculaire externe, du facial, de l'hypoglosse, du spinal et des cornes antérieures de la moelle cervicale montre les trois sortes de chromatolyse décrites par Marinesco : type périnucléaire,

(1) Widal et Marinesco. Paralysie bulbaire asthénique descendante. *Presse médicale*, 14 avril 1897.

type diffus, type périphérique. En outre, dans le tronc du moteur oculaire commun, du facial, de l'hypoglosse, quelques fibres étaient dégénérés.

Le malade de MM. Widal et Marinesco présentait des lésions de ramolissement tuberculeux du sommet droit : ce n'est pas là, selon eux, une cause suffisante pour expliquer ces lésions des cellules nerveuses : ils appuient leur affirmation sur ce fait qu'ils n'ont pas trouvé la même altération dans le bulbe de malades ayant succombé à la tuberculose pulmonaire.

Murri trouva, en outre de petites hémorragies récentes, et sur une seule préparation, des modifications des cellules du noyau de l'hypoglosse. La date tardive (six jours après la mort) à laquelle fut pratiquée l'autopsie de son malade, enlève beaucoup de valeur à cette constatation.

Sossedoff (1) décrit également des lésions du système nerveux central. Il existait chez sa malade des lésions de chromatolyse de quelques cellules du noyau du glosso-pharyngien et du pneumogastrique. Les fibres de ces deux derniers nerfs présentaient, à leur sortie du bulbe, une dégénérescence de leur gaine de myéline avec prolifération des noyaux de la gaine de Schwann.

Quant aux muscles, ceux de la langue, qui seuls furent examinés, présentaient un peu de sclérose, de l'augmentation de la graisse interfasciculaire avec augmentation du nombre des noyaux interstitiels. Les fibres elles-mêmes avaient leurs noyaux proliférés et la striation transversale y faisait par place défaut.

(1) Sossedoff. *Contribution à l'étude du syndrome d'Erb*, Thèse de Genève, 1897.

Batten et Flechter (1) trouvent à l'autopsie d'une femme de 22 ans morte de myasthénie, une diminution des granulations chromatiques dans les cellules des noyaux du moteur oculaire commun ; quelques cellules étaient un peu plus pigmentées que normalement.

Les cellules du noyau de la septième paire étaient volumineuses, boursoufflées; leurs granulations étaient fragmentées et irrégulièrement distribuées.

Quelques cellules des cornes antérieures de la moelle contenaient un pigment jaune brun qui remplaçait la substance chromophile; cela serait normal chez le vieillard.

Batten et Flechter prétendent avoir trouvé dans un cas non publié, des lésions analogues dans les cellules des noyaux des troisième, quatrième et cinquième nerfs crâniens.

Guthrie (2) constate également des modifications de la substance chromatique. Dans son cas, quelques cellules des noyaux du glossopharyngien, du pneumogastrique et de la troisième paire cervicale, ne présentaient pas de granulations mais une substance homogène.

Déjerine et Thomas (3) constatèrent des lésions plus intéressantes. Dans leur cas existaient des lésions des circonvolutions rolandiques, qui en certains points étaient absolument saines, tandis qu'en d'autres, elles présentaient une prolifération très intense des cellules de la névroglie avec raréfaction des cellules nerveuses.

(1) Batten et Flechter. A case of myasthenia gravis with autopsy. *Saint-Bartholomew's hospital reports*. Vol. XXXVI, 1900, p. 213.

(2) Guthrie. A case of myasthenia gravis pseudo-paralitica; necropsy. *Lancet*, London 1901, p. 393-396.

(3) Dejerine et Thomas. Un cas de paralysie bulbaire asthénique suivi d'autopsie, *Revue neurologique* 1901, p. 3.

Ces cellules nerveuses elles-mêmes n'étaient pas normales. « Elles se réduisaient à un corps globuleux, ou à un lambeau protoplasmique assez bien coloré, au centre duquel existe un noyau. Les prolongements protoplasmiques ont disparu ».

Les fibres pyramidales dans leur trajet protubérantiel et bulbaire étaient atrophiées.

L'examen des muscles de la langue, du pharynx, et du larynx, montra de la dégénérescence graisseuse des muscles et, fait sur lequel nous reviendrons plus loin, « sur les coupes colorées au carmin ou à l'hématoxyline, on voit très nettement des amas nucléaires au niveau des endroits dégénérés. »

Long et Wiki (1) ne constatent que des modifications à peine appréciables des cellules nerveuses. « Par contre, disent-ils, on trouve un état inflammatoire des méninges de la partie inférieure de la moelle, des lésions vasculaires assez diffuses et des plus accentuées dans la région cervicale, quelques foyers scléreux dans la moelle dorsale, et, dans toute la hauteur de la moelle cervicale, un foyer bien délimité et représentant un stade avancé de lésions inflammatoires en voie d'organisation. » En somme, il s'agit surtout de lésions interstitielles que les auteurs regardent comme le reliquat d'une action toxi-infectieuse sur les centres nerveux.

Hunter (2) chez un homme de 58 ans, trouve une dimi-

(1) Long et Wiki. Un cas de syndrome d'Erb (paralysie bulbaire asthénique), suivi d'autopsie. *Rev. méd. de la Suisse Romande*, 1901, v. XXI, p. 401.

(2) Hunter. A case of asthenic bulbar paralysis (myasthenia gravis). *Lancet*, 1901, p. 1580.

nution, qu'il évalue à 30 0/0, dans le nombre des cellules des cornes antérieures de la moelle.

Les cellules des cornes antérieures surtout à la région dorsale et cervicale contenaient du pigment jaune à petites granulations; on retrouvait les mêmes modifications dans le noyau du facial.

Raymond et Alquier (2) constatent des lésions de méningite légère, « minimes au niveau de la base du crâne, où elle se réduit à quelques adhérences, facilement décollables, entre la dure-mère et la méninge molle du cerveau, de la protubérance et du bulbe; elle est plus étendue et plus intense au niveau des méninges rachidiennes. » Dans le cerveau, les pédoncules, la protubérance et le bulbe, ces auteurs signalent l'existence de foyers multiples, les uns constitués par de petits foyers hémorragiques récents, les autres « constitués par des cavités plus régulières, en partie comblées par une trame névroglique plus ou moins dense et paraissant plus anciennes que les précédentes ».

Enfin il existe des lésions cellulaires, atrophie, chromatolyse sans pigmentation et des figures de neuronophagie, dans l'écorce cérébrale, le bulbe et la protubérance. Les lésions atteignent surtout le noyau de la calotte pédonculaire et quelques cellules du noyau ambigu et du noyau de l'hypoglosse.

Dans le muscle biceps, « sur la coupe longitudinale, la substance contractile est en de nombreux points fragmentée ou détruite. Sur une longueur équivalente à une à cinq fois leur diamètre environ, les faisceaux musculaires appa-

(1) Raymond et Alquier. Un cas d'asthénie motrice bulbo-spinale avec autopsie. *Arch. de méd. expérimentale*, vol. XVII, 1905, p. 409.

raissent constitués uniquement par du protoplasma non différencié, contenant d'assez nombreux noyaux allongés. »

Leclerc et Sarvonat (1) enfin, ont aussi trouvé des lésions des centres nerveux. Chez leur malade, sur des coupes de la protubérance et du bulbe, ils constatent que « toutes les cellules de tous les noyaux et des olives sont altérées à des degrés divers de la chromatolyse. C'est tantôt le déplacement du noyau avec substance chromatophile diffuse; tantôt des corps cellulaires revenus à l'état rond; d'autres fois des bras, ou toute une partie de la cellule disparue ou en voie de désintégration. Enfin, c'est très souvent une surcharge de pigment jaune. Les cellules complètement normales, soit dans les noyaux bulbaires, soit dans la protubérance, sont exceptionnelles. La substance nerveuse dans l'intervalle des noyaux ne présente aucune hyperplasie névroglique; les vaisseaux sont intacts. »

§ 2. — Les lésions musculaires dans la myasthénie grave.

Nous venons d'énumérer une série d'observations dans lesquelles l'étude anatomo-pathologique a porté surtout sur le système nerveux. Mais, en 1901, une orientation toute différente était donnée aux recherches, par la publication d'un fait nouveau.

Cette année là, en effet, Weigert publie l'examen anatomique d'un cas observé par Laquer (2). A l'autopsie du malade, dont l'affection avait duré quatre ans, Weigert

(1) Leclerc et Sarvonat. Un cas de myasthénie. *Rev. de Médecine*, 1905.
(2) Laquer et Weigert. *Loc. cit,*

constate la présence d'une tumeur située au-devant du péricarde et des gros vaisseaux de la base du cœur qu'elle ne semblait pas comprimer. L'examen histologique de cette tumeur la montra constituée de cellules lymphoïdes en grande quantité, comme on en trouve dans le thymus normal, de quelques macrophages et de corpuscules de Hassal. En certains points on constatait l'envahissement des vaisseaux, par les cellules néoplasiques. Weigert considère que cette tumeur était un lympho-sarcome du thymus.

L'examen du muscle deltoïde et du diaphragme montra les lésions suivantes : « dans beaucoup d'endroits du périmysium externe et interne, formant de petites languettes et pénétrant même entre les fibres musculaires, on voyait, reliés avec des masses sanguines, qui, microscopiquement paraissaient libres, de riches foyers cellulaires. Ces foyers cellulaires étaient semblables à ceux qu'on avait trouvés dans la tumeur thymique. La masse principale était formée de cellules lymphoïdes, tandis que les cellules épithélioïdes étaient rares. Les corpuscules de Hassal manquaient complètement... Les muscles eux-mêmes présentaient une striation transversale très nette. De temps en temps on trouvait des fibres qui, pénétrant dans des amas cellulaires, ne présentaient pas de striation transversale. Ces amas cellulaires étaient beaucoup moins fréquents dans le cœur ».

Le système nerveux central, les nerfs périphériques étaient intacts ; il existait des épanchements sanguins dans le réseau de la pie-mère de la moelle allongée.

Weigert conclut de cette observation que son malade

était porteur d'un lympho-sarcome du thymus et que les lésions musculaires doivent être considérées comme des métastases. L'examen histologique des autres organes n'a pas été pratiqué.

Weigert rapproche de cette observation un cas de myasthénie observé par lui antérieurement et dans lequel il trouva également à l'autopsie un lympho-sarcome du thymus. Les muscles ne furent pas examinés dans ce cas; il put cependant retrouver des fragments des muscles du cou et du cœur qui d'ailleurs ne présentaient rien d'anormal.

Enfin, il rapproche de ces deux observations personnelles une observation d'Oppenheim, dans laquelle on trouva également à l'autopsie d'un myasthénique un lympho-sarcome du thymus. Les muscles ne furent pas examinés.

Goldflam (1), en 1902, publie une observation particulièrement intéressante : c'était celle d'un homme qu'il avait pu suivre pendant neuf années et auquel une biopsie avait été pratiquée deux ans environ avant sa mort. L'autopsie du malade pratiquée par le professeur Przewoski montra l'existence d'une tumeur du poumon droit, accompagnée de métastases dans le foie et la plèvre. Cette tumeur ne fut pas examinée au point de vue histologique, mais l'auteur pense que malgré cela on peut la considérer comme un lympho-sarcome du poumon.

L'examen microscopique du cerveau, de la protubérance, du bulbe, de la moelle et des racines rachidiennes n'y

(1) Goldflam. Weiteres über die ästhenische Lahsmung nebst einem Obductions befund. *Neurologisches Centralblatt* nº 3, II, 1902.

montra aucune lésion. En revanche, dans les muscles, Goldflam trouva des foyers cellulaires, formant « des amas circonscrits de cellules ressemblant à des cellules lymphoïdes et quelques-unes à des polynucléaires ». On trouvait ces foyers dans le tissu conjonctif et entre les fibres musculaires. Ils étaient groupés autour des vaisseaux et leur aspect rappelait celui du tissu adénoïde.

Les fibres musculaires étaient normales. Cependant, celles qui traversaient les foyers de cellules étaient altérées, rétrécies et atrophiées. Fait important, et sur lequel nous reviendrons, une biopsie du deltoïde gauche pratiquée deux ans avant la mort avait montré des lésions identiques.

Goldflam pensa à la possibilité d'une origine infectieuse de ces lésions, mais la recherche minutieuse des éléments microbiens ne put en déceler aucun. Comparant les lésions qu'il observe à celles décrites par Weigert un an avant, il conclut que les lésions musculaires doivent être considérées comme des métastases de la tumeur du poumon. Il ne présente d'ailleurs cette conclusion qu'avec réserve, et semble dire qu'il n'y est parvenu que par voie d'élimination.

Il signale d'ailleurs, qu'ayant prélevé chez deux autres malades des fragments de muscles par biopsie, il n'a pas retrouvé dans les muscles de ces malades les lésions qu'il vient de décrire.

La même année Hödlmoser (1) publia un cas avec persistance du thymus, mais sans dégénérescence maligne.

(1) Hödlmoser. Beitrag zur Klinik der myasthenischen Paralyse. *Zeitsch. für Heilkunde*. 1902, XXIII, p. 279.

Le système nerveux de son malade était normal. Les muscles ne furent pas examinés.

Liefmann (1) ne retrouve pas de persistance du thymus.

Il signale dans l'autopsie de sa malade, que le bulbe était légèrement aplati et que les nerfs qui en partaient étaient minces et grèles ; d'ailleurs, il n'ajoute pas d'importance à ce fait, et ne trouve aucune lésion microscopique dans le système nerveux central et les nerfs.

En revanche, il constate une atrophie considérable des muscles frontaux et des muscles de la langue, qu'il avait déjà remarquée pendant la vie de sa malade. L'examen histologique de ces muscles lui montra une augmentation du tissu adipeux interstitiel et du tissu conjonctif. Quant aux fibres, les unes sont normales, d'autres sont amincies et présentent une prolifération de leurs noyaux.

Link (2) publia ensuite le résultat de l'autopsie d'un homme de 43 ans, qui avait succombé à la myasthénie. Il constata à l'autopsie la présence d'une tumeur du médiastin antérieur, dont le diagnostic avait pu être porté pendant la vie par la percussion. Cette tumeur longue de 3 cent. présentait la structure du thymus normal.

L'examen du système nerveux central ne montra pas autre chose qu'une prolifération de cellules de l'épendyme. Les nerfs périphériques étaient normaux.

En revanche, l'examen des muscles montra les lésions déjà décrites par Weigert et Goldflam ; alors que macros-

(1) Liefmann. Ein Fall von asthenischer Bulbärparalyse mit Sections befund. *Deutsche Zeitsch. für Nervenheilk.* Vol. XXI, 1902, p. 159.

(2) Link. Beitrag zur Kenntniss der Myasthenia gravis mit Befund von Zellherden in zahlreichen Muskeln. *Deutsche Zeitsch. für Nervenheilk.* XXIII, 1903, p. 114.

copiquement, ils paraissent normaux, l'examen histologique montra dans le périmysium et entre les faisceaux musculaires, des foyers de cellules présentant un noyau rond ou ovale et autour de celui-ci une mince couche de protoplasma. Le plus souvent ces amas cellulaires étaient disposés autour de petits vaisseaux. Link rechercha par le Leischmann la présence d'éosinophiles et n'en trouva point. Il ne trouva également pas de bactéries.

Les fibres musculaires présentaient leur striation normale, sauf en quelques endroits au voisinage des foyers cellulaires, où elles étaient ratatinées.

L'année suivante Hun (1), publia une nouvelle observation de myasthénie grave avec autopsie. Comme Weigert, Hun trouve une tumeur du thymus qu'il croit être un lympho-sarcome.

Le système nerveux central, les nerfs périphériques ne présentaient aucune lésion.

Dans les muscles, on constatait la présence d'amas de cellules lymphoïdes ressemblant à celle de la tumeur thymique ; autour des cellules lymphoïdes existaient des globules rouges, quelques polynucléaires et quelques éosinophiles. Ces amas cellulaires disposés entre les fibres musculaires paraissaient développés autour des vaisseaux sanguins.

Quoiqu'il n'eût trouvé aucune lésion analogue des organes, Hun conclut que son malade était atteint d'un lympho-sarcome du thymus avec métastases musculaires.

Buzzard (2) a eu l'occasion de pratiquer cinq autopsies de

(1) Hun. *Loc. cit.*
(2) Buzzard, *Loc. cit.*

malades ayant présenté des symptômes de myasthénie grave. La durée de la maladie avait été de trois mois dans les cas les plus rapides ; dans deux autres elle avait été particulièrement longue et le début remontait à douze ans.

Dans ces cinq autopsies, malgré les recherches les plus minutieuses, jamais le système nerveux central ni les nerfs périphériques n'ont été trouvés altérés. Il existait seulement dans deux cas de petits foyers hémorragiques récents dans l'écorce et dans le quatrième ventricule.

Dans les cinq cas, Buzzard a constaté la présence du thymus : il s'agissait pour deux malades de restes du thymus normal. Dans le premier cas, on « pouvait à peine trouver des traces du thymus au milieu du tissu conjonctif du médiastin supérieur » (Obs. I); dans le second, seul l'examen microscopique a montré, au milieu de la graisse du médiastin, quelques îlots glandulaires contenant des corpuscules de Hassal dont certains présentaient la dégénérescence granuleuse ou calcaire (Obs. III).

Dans les trois autres cas, le thymus était augmenté de volume, pesant 9 gr. 5 dans un cas (Obs. IV), 41 grammes dans un autre (Obs. II) et 59 gr. 5 dans le dernier (Obs. V).

L'examen microscopique montra que dans deux cas les corpuscules de Hassal avaient subi presque tous la dégénérescence calcaire, hyaline, ou granuleuse ; dans le troisième (Obs. V) la partie inférieure du thymus était occupée par un kyste dont le liquide contenait un grand nombre de cellules lymphatiques et d'éosinophiles.

Dans les cinq cas, Buzzard constata des lésions muscu-

laires marquées surtout dans les muscles de l'œil, mais qu'on pouvait retrouver dans un certain nombre d'autres muscles. Ces lésions étaient constituées par des amas de cellules « qu'on ne pouvait pas distinguer des lymphocytes, disséminées sans ordre au milieu des fibres musculaires, des fibres nerveuses et des vaisseaux sanguins ». Buzzard donne à cette lésion le nom de *lymphorragie*, parce que, dit-il, on ne peut distinguer ces cellules des lymphocytes, et de plus, parce qu'elles s'infiltrent comme des globules rouges au cas d'hémorragie capillaire ».

Les fibres musculaires n'étaient pas altérées dans leur ensemble. Leur striation était conservée. Cependant il existait un plus grand nombre de fibres pâles qu'à l'état normal, et de plus, quelques fibres étaient augmentées de volume et présentaient une prolifération évidente des noyaux du sarcolemme. Les lésions des fibres étaient en somme très peu marqués.

Dans un cas (Obs. II), Buzzard a trouvé de nombreux foyers de lymphorragie dans la paroi du ventricule gauche.

Ces mêmes foyers ont été retrouvés d'ailleurs dans certains organes : une fois dans les ganglions spinaux : la malade avait présenté des troubles sensitifs à disposition radiculaire. Toujours il en existait dans les surrénales, fréquemment dans le foie sous forme d'amas de lymphocytes autour des conduits biliaires et des vaisseaux, et, peut-être dans un cas, dans le rein.

Enfin, dans un cas il existait une augmentation de volume du corps thyroïde et, au point de vue histologique, des modifications de celui-ci consistant en prolifération

de l'épithélium en certains points avec formation de nouvelles vésicules; il existait de plus de nombreux îlots d'infiltration qui pouvaient être considérés comme des lymphorragies.

Pour ce qui est de l'origine de ces foyers de lymphorragie, « mon impression, dit Buzzard, est qu'ils sont d'origine sanguine », cela parce qu'il n'existe pas de lésions du système lymphatique. Ces lymphorragies sont « le désordre capital de la myasthénie ».

Dupré et Pagniez (1) retrouvent également à l'autopsie d'une femme de 32 ans, un thymus pesant 8 grammes et de structure normale. Un seul muscle fut examiné : le thyro-hyoïdien ; il ne présentait qu'une légère sclérose inter-fasciculaire. Le système nerveux était normal.

Boldt (2) constate chez son malade la même intégrité du système nerveux, en dehors de quelques petits foyers d'hémorragie récents qu'il attribue à l'asphyxie terminale. Quant aux muscles « beaucoup de préparations étaient normales, mais sur certaines, on constatait de petits amas de cellules tantôt dans le périmysium interne, tantôt même entre les fibres musculaires dont l'aspect était alors modifié : les cellules infiltrées étaient des lymphocytes ».

Osann (3) arrive à un résultat tout à fait comparable au précédent. Comme Boldt, il ne constate pas chez son malade la persistance du thymus ; comme lui également, il ne trouve aucune lésion du système nerveux, mais il cons-

(1) Dupré et Pagniez. Myasthénie hypotonique mortelle. *Nouv. icon. de la Salpétrière*, 1905, p. 247.

(2) Boldt. Ueber einem Fall von myasthenischer Paralyse. *Monatsch. f. Psych. u. Neurol.* 1906, vol. XIX, p. 39-48.

(3) Osann. Klinisch-anatomischer Beitrag zur Kenntniss der myasthenischen Paralyse. *Monatsch. f. Psych. u. Neurol.*, 1906, vol. XIX, p. 526-543.

tate dans les muscles et en particulier dans le diaphagme, l'existence d'amas de cellules ayant tous les caractères des lymphocytes.

Avec Sitsen (1), nous retrouvons une autopsie absolument négative. La seule lésion que cet auteur signale est l'existence d'amas de leucocytes dans le foie. Les recherches, il est vrai, ne portèrent que sur un petit nombre de muscles.

Tilney (2) publie en 1907 une observation qui apporte un fait tout nouveau; à l'autopsie d'une jeune femme qui avait présenté des accidents de myasthénie caractéristiques il constate la présence d'une tumeur de la pituitaire pesant 15 gr. 6. C'était la seule lésion macroscopique, et il ne fut pas possible de retrouver la moindre trace de thymus.

La tumeur de l'hypophyse présentait au point de vue histologique les caractères suivants : elle était très riche en vaisseaux. La disposition acineuse normale était détruite, la lumière des acini, oblitérée ; mais la membrane basale persistait. Les cellules colloïdes étaient plus nombreuses que normalement. La tumeur était surtout formée de cellules acidophiles ; on y constatait également la présence de cellules neutrophiles et de cellules chromophobes en moins grand nombre. Il s'agissait en somme d'un adénome du corps pituitaire ayant pris naissance dans le lobe antérieur de la glande et ayant envahi le lobe postérieur.

Les muscles présentaient des lésions ; les fibres étaient

(1) Sitsen. Myasthénie grave pseudo-paralytique. *Nederl. Tijdschr. voor Geneesch.* Juin 1906, Anal. in *Sem. méd.*, 29 août 1906.

(2) Tilney. *Loc. cit.*

élargies, distendues, leur striation longitudinale et transversale était indistincte. Les noyaux étaient plus volumineux et plus nombreux que normalement. Le système nerveux était normal.

Frugoni (1) apportait également bientôt une observation anatomo-clinique de myasthénie avec absence du thymus. Chez son malade dont il donne une longue observation clinique et qui avait présenté très nettement des symptômes de paralysie bulbo-spinale-asthénique, il ne constate à l'autopsie aucune trace du thymus.

L'examen macroscopique des organes ne lui avait révélé rien d'anormal, l'examen microscopique ne montra que peu de lésions du côté des viscères : les reins étaient légèrement scléreux, ce qui n'a rien de surprenant chez un homme de 58 ans. Du côté des glandes à sécrétion interne, l'hypophyse seule présentait quelques modifications : de la congestion d'abord, puis une différenciation des cellules chromophiles avec de nombreux grains de secrétion. Dans la substance glandulaire existaient de petits espaces arrondis, revêtus d'une couche d'épithélium cubique, remplis d'une substance claire, sans doute de nature colloïde. Entre la substance glandulaire et le lobe nerveux, se trouvait un kyste plein de substance granuleuse.

Frugoni trouve des lésions musculaires, et les étudie dans un très grand nombre de muscles et avec le plus grand soin. Entre les fibres musculaires, il constate la

(1) Frugoni. Il morbo Erb-Goldflam (myasthenia gravis) e un'affezione muscolare Contributo anatomo-pathologico et critico. *Riv. crit. di clin. med.* nos 37, 38, 39, 1907.

présence d'amas cellulaires déjà décrits par d'autres auteurs, développés, comme cela avait déjà été signalé, de préférence autour des vaisseaux.

Frugoni, employant pour colorer ses coupes la méthode de Unna-Pappenheim put préciser la nature même de ces éléments infiltrés entre les fibres musculaires : la plus grande partie était des lymphocytes; d'autres, abondants surtout à la périphérie des foyers cellulaires, étaient des plasmazellen. En dehors de ces amas de cellules, le tissu conjonctif inter-fasciculaire contenait, surtout au voisinage des vaisseaux, des cellules qui étaient des plasmazellen et des mastzellen.

Quant aux fibres musculaires, beaucoup d'entre elles présentaient une augmentation du nombre de leurs noyaux. Celles qui étaient au voisinage même des foyers cellulaires étaient plus altérées, les unes en voie de régression plasmodiale, d'autres présentant de la dégénérescence graisseuse.

Ces lésions, nettes surtout en ce qui concerne les muscles de l'œil, se retrouvaient également dans presque tous les muscles du squelette examinés, mais Frugoni insiste dans son travail sur l'irrégularité de leur distribution.

Avec Mandlebaum et Celler (1) nous retrouvons un néoplasme du thymus : ces auteurs trouvent en effet à l'autopsie de leur malade une tumeur qui au point de vue histologique leur a paru être un lymphangio-endothéliome-périlymphatique du thymus. Les muscles ne montraient que des lésions purement dégénératives de leurs fibres. Mais

(1) Mandlebaum et Celler. *Journ. of nervous and mental Disease*, XXXV, 1908, nº 8, p. 515.

Mandlebaum et Celler trouvèrent dans la moelle des foyers d'infiltrations de lymphocytes.

Marinesco (1) a publié récemment l'observation de deux sœurs atteintes de myasthénie. Chez l'une d'elles il a pratiqué une biopsie du triceps, et il a constaté « l'inégalité de volume des fibres musculaires, la multiplication et même la formation d'amas de noyaux à certain niveau de ces fibres. La striation des fibres musculaires est presque toujours normale, mais la striation transversale est quelquefois exagérée et il existe parfois une tendance manifeste à la dissociation longitudinale ; la diminution de volume de certaines fibres est précisément due au mécanisme de cette dissociation ».

La seconde malade ayant succombé, Marinesco a pu faire pratiquer son autopsie. Celle-ci révéla des lésions avancées de tuberculose pulmonaire, la persistance du thymus et une hypertrophie de l'hypophyse.

L'examen histologique des muscles montra une légère infiltration périvasculaire, mais surtout des lésions des fibres musculaires. Les noyaux du sarcolemne étaient proliférés. Sur des coupes colorées au Scharlach, on constatait l'infiltration graisseuse des fibres restées intactes et, même dans les muscles où la lésion était le plus marquée, on ne trouvait pas plus de deux ou trois fibres infiltrées placées l'une à côté de l'autre. De plus, l'infiltration pouvait se faire sur une ou plusieurs parties de la même fibre, en laissant intactes les zones intermédiaires.

Dans l'hypophyse, certaines cellules fuchsinophiles at-

(1) Marinesco. Contribution à l'étude de la myasthénie grave pseudo-paralytique. *Sem. méd.*, 1908. n° 36.

teignaient des proportions considérables et même contenaient plusieurs noyaux. La quantité de colloïde était augmentée au point que la lumière de certains vaisseaux en était obstruée.

Le thymus n'était pas dégénéré.

Les follicules du corps thyroïde étaient moins volumineux que normalement. De plus, il existait de petits follicules sans cavité libre et remplis de cellules; les cellules à colloïdes étaient plus nombreuses que sur un corps thyroïde normal.

Enfin, le dernier cas de myasthénie avec autopsie publié jusqu'à ce jour est celui de Booth (1), il concerne un enfant de 11 ans; la seule lésion trouvée fut la persistance d'un thymus plus volumineux que l'âge de l'enfant ne le comportait, et d'ailleurs de structure normale. Malgré un examen histologique des organes, et quoique les recherches aient porté sur un grand nombre de muscles, aucune lésion ne put être décelée.

Certains auteurs ont cherché quels résultats pouvait fournir l'examen de fragments musculaires prélevés par biopsie. Nous avons déjà vu que Goldflam avait pratiqué trois fois des examens de ce genre, un dans lequel il avait trouvé des lésions musculaires, deux qui demeurèrent négatifs, et que Marinesco a également trouvé des lésions dans un cas.

Borgherini (2) a pratiqué des biopsies chez trois mala-

(1) Arthur Booth. Report of a case of myasthenia gravis pseudo-paralytica with negative pathological findings. *The Journal of nervous and mental Disease*, nov. 1908. Vol. XXXV. p. 690.

(2) Borgherini. Ueber Myasthenia gravis. *Neurolgisches Centralblatt.* n° 10, 1907.

des atteints de myasthénie. La plupart des fibres musculaires lui ont paru normales. Cependant quelques-unes présentaient des lésions de régression plasmodiale, avec diminution de netteté de la striation transversale, exagération de la striation longitudinale, prolifération des noyaux qui, disposés dans le sens de l'axe de la fibre, tendent à la diviser dans le sens de sa longueur.

Quelques fibres présentent de la dégénérescence hyaline avec augmentation du nombre de leurs noyaux ; d'autres sont en voie de division. Borgherini considère que ces lésions n'ont rien de caractéristique. Elles peuvent se rencontrer dans d'autres affections et en particulier dans la dystrophie musculaire progressive, si bien que l'auteur conclut en admettant une certaine affinité entre les deux affections.

Marburg (1) enfin dans deux fragments musculaires prélevés par biopsie, a observé les lésions suivantes : une infiltration de cellules qui étaient des lymphocytes, des leucocytes et des noyaux musculaires, et d'autre part une infiltration graisseuse qui atteignait certaines fibres et qui pour une même fibre n'intéressait qu'une partie de sa longueur. Pour Marburg ces lésions musculaires méritent le nom de « Myosite discontinue dégénérative ». Il les compare aux altérations que l'on observe dans les névrites périaxiles.

A ces diverses observations il faut ajouter l'observation suivante que nous avons publiée récemment avec M. le Dr Laignel-Lavastine, et dans laquelle nous avons retrouvé

(1) Marburg. Zur Pathologie der Myasthenie. *Mitteilungen der Gesellschaft für innere Medizin und Kinderheilk.*, 1907, p. 62.

les lésions musculaires décrites par la plupart des auteurs précédents.

Obs. 1. — Deb... Marie, 17 ans, sans profession, entre à l'Hôtel-Dieu le 21 mai 1908, dans le service de notre maître, M. le P[r] Gilbert Ballet.

Il n'y a rien à noter de particulier dans ses antécédents héréditaires; son père et sa mère sont vivants et bien portants; elle a plusieurs frères et sœurs en bonne santé.

L'enfance de la malade n'a rien offert d'anormal; elle n'a jamais eu de convulsions; la seule maladie dont elle ait été atteinte est la rougeole. Elle fut réglée à 16 ans, mais d'une façon très irrégulière; au bout de quelques mois en effet, ses règles cessèrent et cette période d'aménorrhée persista pendant six mois. Puis les règles reparurent et la malade a été réglée assez régulièrement depuis trois mois.

Elle a fait ses études sans peine, mais sa famille nous dit que depuis l'âge de douze ans, la malade se plaignait de maux de tête qui ont persisté jusqu'à l'époque actuelle.

Le début de la maladie actuelle remonte à deux ans. A cette époque (mai 1906), la malade présenta du ptosis de la paupière droite et du strabisme déterminant de la diplopie. Ces accidents persistèrent pendant trois semaines, puis, spontanément, disparurent complètement. Depuis lors, le ptosis s'est reproduit deux ou trois fois, apparaissant brusquement, sans cause appréciable et disparaissant de même.

Quelques mois après le début de ces accidents, en septembre 1906, apparurent des troubles du côté des membres inférieurs : à l'occasion d'efforts, lorsqu'elle voulait marcher rapidement ou courir, la malade sentait ses genoux fléchir et se laissait tomber, s'effondrant en quelque sorte sur elle-même. Elle pouvait se relever facilement toute seule, sans avoir recours à l'aide d'une personne.

Ces troubles du côté des membres inférieurs apparaissaient par périodes sous forme de crises, et la mère de la malade a observé

que pendant ces crises, la partie antérieure du cou de sa fille devenait plus volumineuse. En dehors de ces périodes de crises où survenaient les accidents que nous venons de décrire, la malade paraissait à son entourage à peu près normale et elle pouvait vaquer, comme auparavant, aux soins du ménage.

Le médecin qui la soignait à cette époque, croyant d'abord se trouver en présence d'accidents purement névropathiques, lui donne de la valériane et du bromure, sans succès d'ailleurs. Il essaie ensuite de l'extrait d'ovaire et d'hypophyse, et cette nouvelle médication fut suivie, pendant un certain temps, d'une amélioration réelle. Puis, une aggravation se produisit.

Dans ces derniers temps, les accidents du côté des membres inférieurs, devinrent plus fréquents ; ils étaient devenus également plus intenses et la malade éprouvait plus de difficulté à se relever après ses chutes. En même temps, apparurent des accidents du côté des membres supérieurs.

Enfin, tout récemment, la malade commença à être atteinte de crises d'étouffement avec cyanose du visage, et la gravité de ces accidents, détermina ses parents à la conduire à l'hôpital.

Etat de la malade le 21 *mai* 1908. — *Face* : Le masque facial immobile, a perdu toute expression. Le front est lisse, sans rides. La malade ouvre facilement les yeux, mais elle éprouve une difficulté considérable à faire exécuter le moindre mouvement aux muscles du visage et ne peut froncer le front.

Yeux : Les yeux sont légèrement saillants; il n'existe pas de ptosis; par moments, on constate du strabisme interne de l'œil gauche, par paralysie du droit externe gauche, qui amène de la diplopie.

Le champ visuel est normal, il n'y a pas de dyschromatopsie.

Les réflexes pupillaires à la lumière et à la distance sont normaux.

Cou : On constate nettement, à la partie antérieure du cou, la saillie du corps thyroïde, mobile avec les mouvements d'élévation de la trachée.

Les muscles du cou sont nettement parésiés. La malade couchée, immobile, laisse sa tête reposer sur l'oreiller, sans mouvement;

quand on l'assied sur son lit, la tête est ballante et retombe en arrière. Cependant, si on ordonne à la malade d'exécuter des mouvements de flexion et d'extension de la tête, elle peut esquisser ces mouvements, mais bientôt sa tête retombe lourdement en arrière.

Langue. Voile du palais, larynx : *La langue* n'est pas paralysée et la malade lui fait exécuter des mouvements sans difficulté. Mais la *déglutition* est difficile : quand nous faisons boire la malade, elle hésite à introduire le liquide dans sa bouche, puis l'avale difficilement en rejetant la tête en arrière. Elle ne le rend pas par le nez. Cependant, l'infirmière chargée du soin de la malade, nous affirme qu'elle l'a vue, à plusieurs reprises, rejeter les liquides par le nez. *La voix* est nasonnée. La malade éprouve une grande difficulté à souffler et même à une distance assez rapprochée, il lui est impossible d'éteindre une bougie.

Membres supérieurs : La force y est très diminuée. On s'en rend compte facilement au dynamomètre qui ne marque pas plus de 10. Si on ordonne à la malade de serrer la main qu'on lui tend, elle la serre légèrement, mais très vite, tout effort lui devient impossible. Les muscles fléchisseurs et extenseurs de l'avant-bras sur le bras offrent, quand on ordonne à la malade de s'opposer à un mouvement, une certaine résistance, qui, rapidement est épuisée. Il en est de même des muscles de l'épaule. La préhension des objets volumineux est possible, mais celle des petits objets offre de grandes difficultés.

Les réflexes tendineux sont faibles.

Membres inférieurs : La malade étant au lit, elle peut sans trop de difficultés étendre et fléchir les jambes, mais la résistance musculaire aux mouvements passifs est considérablement diminuée des deux côtés et surtout à la racine des membres.

Nous essayons de faire lever la malade et de la faire marcher, mais brusquement elle s'affaisse sur elle-même. Elle ne perd pas connaissance, mais transportée immédiatement sur son lit, elle se débat quelques instants, fortement cyanosée ; elle se plaint d'étouffer et demande qu'on la couche sur le côté, mouvement qu'elle ne peut exécuter elle-même. Au bout de quelques minutes tout rentre dans

l'ordre. La crise à laquelle nous avons assisté reproduit au dire de la mère, les crises que la malade présente depuis le début des accidents. Survenant au moindre effort aujourd'hui, ces crises n'apparaissaient autrefois qu'après une certaine fatigue.

Les réflexes rotuliens sont faibles; les réflexes cutanés sont normaux : l'excitation de la plante du pied détermine la flexion du gros orteil.

Sensibilité : Anesthésie de la cornée et du pharynx. Sur le reste du corps, il n'existe aucun trouble de la sensibilité au tact et à la douleur et de la sensibilité thermique.

Organes des sens : L'ouïe est normale. Du côté de l'odorat il existe nettement de l'hyperosmie douloureuse; la malade ne peut supporter d'odeurs trop fortes, celle de l'éther ou de l'ammoniaque par exemple.

Appareil circulatoire : Le pouls bat à 92; la pression artérielle de la radiale prise au sphygmomanomètre de Potain est de 12. La malade se plaint de palpitations et de sensation d'oppression à l'occasion du moindre effort.

Appareils digestif, urinaire, respiratoire : normaux.

25 *mai* 1908. — Malgré le repos au lit, crise d'étouffement.

26. — La malade ne se plaint d'aucun trouble respiratoire ; cependant la respiration est irrégulière, entrecoupée de phases d'apnée se prolongeant assez longtemps. Le pouls est régulier à 65.

De 4 heures à 7 heures de l'après midi, la malade a éprouvé une grande difficulté à respirer; puis vers 7 h. 1/2, brusquement, elle a cessé de respirer, s'est cyanosée. L'interne de garde appelé a pratiqué la respiration artificielle. Peu à peu les mouvements respiratoires ont réapparu et la malade qui avait perdu connaissance est revenue à elle; au cours de cette crise la malade ne s'est pas débattue, mais elle a eu une miction involontaire.

27. — On constate nettement aujourd'hui des signes d'ophtalmoplégie externe. Il n'existe pas de ptosis, mais les mouvements d'abaissement et d'élévation des globes oculaires sont à peu près nuls. Les mouvements dans le sens transversal sont très limités. Cette ophtalmoplégie varie nettement d'intensité d'un moment à

l'autre, et au cours de notre examen nous la voyons disparaître, puis reparaître.

Les réactions pupillaires sont toujours normales.

Les troubles moteurs sont toujours aussi marqués du côté des membres : ils présentent la même variabilité que l'ophtalmoplégie : c'est ainsi que la malade, qui ne pouvait éléver les bras au début de notre examen, les élève facilement au bout de quelques minutes.

Le pouls est régulier à 82.

Il ne persiste rien des troubles respiratoires constatés la veille.

L'état mental de la malade mérite d'attirer notre attention.

Elle a un aspect apathique, indifférent, résigné. Elle n'a fait aucune objection pour quitter sa famille, qui demeure en province, et rester loin des siens, à l'hôpital. Dans le service, elle ne parle pas spontanément, s'adressant seulement aux infirmières pour leur demander ce qui lui est indispensable. Quand nous l'examinons, elle paraît demeurer indifférente à ce qui se passe autour d'elle; elle ne fait aucun effort et se contente de répondre laconiquement aux questions qu'on lui pose. Elle est très bien orientée dans l'espace et dans le temps.

Vers 9 heures du soir, la malade est prise brusquement d'une crise d'oppression. Appelé auprès d'elle, nous la trouvons cyanosée, le regard éteint, la langue sortant hors de la bouche. Nous avons constaté à ce moment que le cœur battait régulièrement et qu'il n'existait pas de tachycardie. Nous avons pratiqué immédiatement la respiration artificielle; mais malgré nos efforts, le pouls cessait peu à peu de battre et la malade succombait.

Autopsie. — Elle a été pratiquée 36 heures après la mort.

A l'ouverture de la cavité thoracique, nous constatons au-devant de l'aorte et de l'artère pulmonaire la présence d'une tumeur. En bas, cette tumeur part de la partie moyenne de l'aorte ascendante; elle est formée à ce niveau d'une seule masse qui très rapidement se divise en deux parties aplaties, remontant entre les gros vaisseaux.

On enlève facilement la tumeur qui est unie aux organes voisins par du tissu cellulaire lâche et ne paraît exercer aucune compres-

sion. Son poids est de 36 gr. Son aspect apparaît alors plus nettement : elle a la forme d'un fer à cheval, constitué par deux parties verticales, hautes respectivement de 9 cm. 5 et de 7 cm. 5, larges chacune de 4 cm. à leur partie inférieure et à leur partie moyenne, s'effilant à leur partie supérieure. L'épaisseur maxima de chacune de ces portions verticales ne dépasse pas un centimètre 5. A leur partie inférieure ces deux parties verticales sont unies par une partie transversale large de 3 cm., épaisse de quelques millimètres seulement.

A la coupe, cette tumeur apparaît entourée d'une couche de tissu conjonctif épaissi. La couleur est uniformément rosée; elle ne présente de kystes en aucun point.

Le cœur est petit, contracté en systole, les cavités droites paraissent un peu dilatées ; elles ne contiennent que du sang noir sans caillots. Il n'existe aucune lésion valvulaire.

Les poumons sont congestionnés. Au sommet du poumon gauche il existe un petit tubercule sous-pleural de la grosseur d'une tête d'épingle.

Le foie, le pancréas, les reins sont normaux. La rate est volumineuse : son poids est de 230 gr.

Le corps thyroïde est très volumineux ; il pèse 50 grammes. De la partie gauche de l'isthme se détache la pyramide de Lalouette augmentée de volume comme chacun des lobes. Cette hypertrophie porte sur l'ensemble de la glande dans laquelle n'existe aucun kyste.

Les surrénales ont leur aspect et leur poids normal.

L'hypophyse pèse 0 gr. 50.

Examen histologique. — *Le foie, la rate, les reins*, sont normaux.

Le *pancréas* était trop altéré par les modifications cadavériques pour pouvoir être étudiés.

Les *ovaires* sont le siège d'une sclérose intense : on ne peut trouver sur chaque coupe intéressant tout l'organe que deux ou trois follicules de Graaf. Dans l'un des ovaires existent deux petits kystes remplis de substance colloïde.

Système nerveux central. — Nous avons employé les méthodes suivantes : hématoxyline-éosine, hématoxyline-van Gieson, méthode de Nissl.

Nos examens ont porté sur les circonvolutions rolandiques, sur les pédoncules cérébraux au niveau du noyau de la troisième paire, sur des coupes de la protubérance intéressant les noyaux du facial et du moteur oculaire externe, et sur des coupes du bulbe pour l'étude des noyaux des quatre dernières paires de nerfs crâniens.

Les cellules de tous ces noyaux nous ont paru absolument normales, tant en ce qui concerne leur nombre que leur morphologie. Certaines présentaient cependant une pigmentation un peu plus marquée que normalement.

L'étude de la moelle a été faite sur des fragments des régions cervicale, dorsale et lombaire par les mêmes méthodes que celles employées pour le cerveau et la protubérance, et par la méthode de Weigert-Pal.

Les cellules des cornes antérieures étaient normales sur toutes les coupes examinées, et la moelle ne présentait pas d'autres modifications qu'une augmentation du nombre des cellules épendymaires. La prolifération de celles-ci obturait à certains niveaux la lumière de l'épendyme et on voyait ces cellules pénétrer dans l'épaisseur de la substance blanche assez loin de la cavité centrale oblitérée.

Nous avons traité par la méthode de Cajal des fragments du bulbe et de la moelle, mais sans doute en raison des altérations cadavériques, nous n'avons pu obtenir des résultats satisfaisants.

Les ganglions spinaux étaient normaux.

Nous avons étudié les nerfs facial, moteur oculaire commun, moteur oculaire externe, trijumeau, les racines du glosso-pharyngien, du pneumogastrique, du spinal. L'examen de ces nerfs après coloration à l'hématoxyline-éosine, à l'hématoxyline-van-Gieson, au Marchi, au picro-carmin ne nous a révélé aucune lésion.

Muscles. — L'examen a porté sur les muscles sterno-cléido-mastoïdien et thyro-hyoïdien et sur les muscles du pharynx.

Sterno-cléido mastoïdien et thyro-hyoïdien. — Légère sclérose inter-fasciculaire. La graisse interstitielle ne parait pas augmentée.

Sur les coupes colorées à l'hématoxyline-éosine, on constate une augmentation des noyaux interstitiels. De plus, sur quelques préparations, il existe des amas cellulaires développés en général autour des vaisseaux. A un fort grossissement, on constate que ces amas cellulaires sont formés pour leur plus grande partie de cellules rondes dont le noyau fortement coloré occupe presque tout le corps, entouré seulement d'une mince couche de protoplasma : ces cellules sont donc des lymphocytes. En outre, quelques cellules ont tous les caractères des cellules conjonctives et un petit nombre, plus claires sont analogues aux cellules du sarcolemme. Sur des coupes colorées par la thionine phéniquée, on constate enfin la présence, mais en petit nombre de mastzellen.

On rencontre des amas de cellules analogues sur quelques coupes au milieu des fibres musculaires.

Les *fibres* elles-mêmes ont presque toutes leur striation normale conservée. Certaines ne présentent aucune modification ni du myoplasme, ni du sarcoplasme.

Un nombre relativement considérable de fibres présente une augmentation des noyaux du sarcolemne qui dans certains cas sont allongés les uns à la suite des autres sans interruption, au nombre de huit à dix et même davantage.

Certaines fibres, peu nombreuses, sur une longueur égale à deux ou trois fois leur diamètre, offrent une prolifération de leurs noyaux qui forment à l'intérieur de la fibre un véritable amas ; en ces points la striation transversale est disparue, la striation longitudinale demeure seule visible : cette régression plasmodiale de la fibre n'occupe qu'une partie très limitée de celle-ci qui retrouve en dehors du point lésé sa striation normale.

Nous avons vu quelques fibres, présentant toujours une prolifération de leurs noyaux, donner naissance à trois ou quatre fibres plus petites dont les noyaux étaient également proliférés. Cette division se faisait non par exfoliation, mais par division longitudinale. La striation transversale était conservée aussi bien dans la fibre qui se divisait que dans celles qui naissaient de sa division.

Enfin, sur des coupes colorées à l'hématoxyline-van-Gieson, nous

avons constaté les lésions suivantes : sur des coupes intéressant les fibres dans le sens de leur longueur on voit des groupes de deux ou trois fibres perdre toute striation. En ces points, *qui n'intéressent les fibres que sur une longueur très limitée*, ne dépassant pas deux ou trois fois leur diamètre, les noyaux du sarcolemne sont proliférés et occupent l'épaisseur de la fibre toute entière. Tout autour des fibres, existe une légère infiltration de cellules conjonctives et de lymphocytes, et quelques fibres conjonctives. A l'intérieur même des fibres, on peut constater la présence de fibrilles conjonctives colorées en rouge qui commencent à être visibles quand la striation transversale cesse, et qui n'existent plus au point où la striation reparaît. Ces lésions sont identiques à celles que Durante a décrites sous le nom de métamorphose fibreuse de la fibre musculaire.

Nous n'avons pu trouver, sur des coupes traitées par l'acide osmique ou le Soudan III, de dégénérescence graisseuse des fibres.

Muscles du pharynx : Sur les coupes colorées à l'hématoxyline-éosine, on retrouve dans le tissu conjonctif et particulièrement au voisinage des vaisseaux, des amas cellulaires analogues à ceux que nous avons signalés dans les muscles précédents.

Au milieu des fibres musculaires, ces cellules apparaissent moins sous forme d'amas, que sous forme d'une infiltration diffuse d'éléments cellulaires disposés irrégulièrement autour des fibres. Sur les points où les fibres sont coupées perpendiculairement à leur direction, on les voit, en certains points, entourées complètement par l'infiltration cellulaire.

Ces lésions ne s'observent qu'en certains points. En d'autres en effet l'aspect général du muscle est absolument normal. Nous avons cherché à préciser quelle était la nature des éléments cellulaires infiltrés dans le tissu conjonctif et entre les fibres.

Sur des coupes colorées à la thionine phéniquée ou au bleu de Unna, on constate que les unes sont des lymphocytes, d'autres des cellules conjonctives ; certaines enfin, très volumineuses, présentent tous les caractères des mastzellen d'Erlich. On voit ces dernières particulièrement nombreuses au voisinage des vaisseaux où elles

sont étalées. Le corps de la cellule est rempli de granulations métachromatiques violettes volumineuses, en général serrées les unes contre les autres, souvent aussi plus clairsemées et même répandues à une certaine distance du corps cellulaire. Le noyau de ces cellules est arrondi, coloré en bleu de façon un peu plus intense que normalement. Il est rejeté à la périphérie de la cellule et présente plusieurs nucléoles.

On retrouve les mêmes cellules au milieu même des fibres musculaires où elles sont, en raison du peu d'espace qui existe entre les fibres, allongées en grain de blé, avec leur noyau situé à une de leurs extrémités.

Sur les coupes intéressant le pharynx transversalement, et où il était possible d'étudier les lésions depuis la muqueuse jusqu'aux fibres musculaires les plus profondes, nous avons pu constater que le tissu lymphoïde du pharynx était normal. La présence des mastzellen n'était pas plus fréquente dans les régions voisines de la muqueuse, que dans les parties les plus profondes.

Les fibres musculaires sont normales en dehors des points où existe l'infiltration cellulaire. Leur striation est bien visible; les noyaux ne sont pas augmentés.

En revanche, au point où existent les lésions que nous venons de décrire, certaines présentent une accentuation très nette de leur striation longitudinale avec disparition de la striation transversale; leurs noyaux sont proliférés : cela est très visible sur les coupes transversales où l'on voit la surface de section de certaines fibres occupée uniquement par des noyaux, et sur des coupes longitudinales où l'on constate, mais en des points toujours très limités pour une même fibre, une prolifération des noyaux du sarcolemne avec disparition de toute striation.

Sur des coupes faites par congélation et colorées au Soudan III, on voit nettement à un fort grossissement, à l'intérieur même des fibres musculaires, aux points où la striation a disparu, de fines gouttelettes de graisse disposées en petit nombre, les unes à la suite des autres dans la direction de la fibre.

Les nerfs intéressés par les coupes étaient normaux.

PLANCHE I

Fig. 1. — **Muscles du pharynx** (grossiss. = 200 diam.)

Infiltrations d'éléments cellulaires au milieu des fibres. Certaines fibres sont en régression plasmodiale; d'autres présentent une exagération de leur striation longitudinale, avec disparition de leur striation transversales.

Fig. 2. — **Muscles du pharynx** (grossiss. = 667 diam.)

Au centre de la figure, un capillaire intéressé dans le sens de sa longueur. Autour de lui, quelques lymphocytes et des matzellen. Les matzellen situées entre les fibres musculaires sont allongées en grain de blé.

PLANCHE I

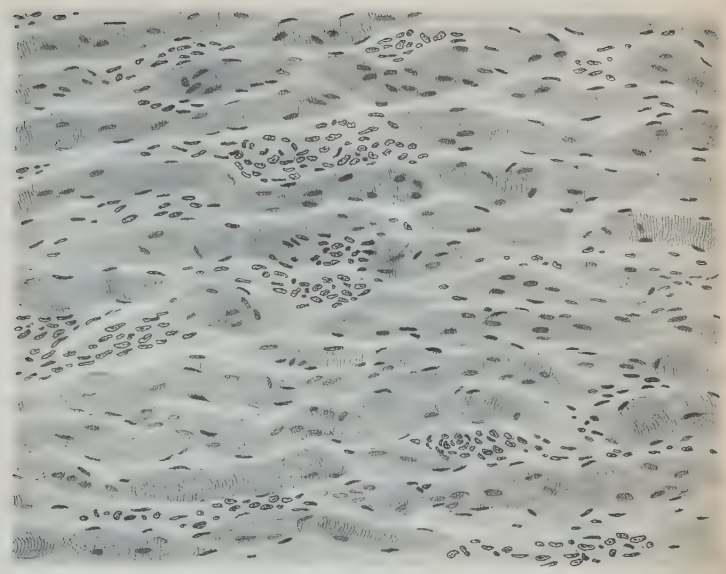


Fig. 1

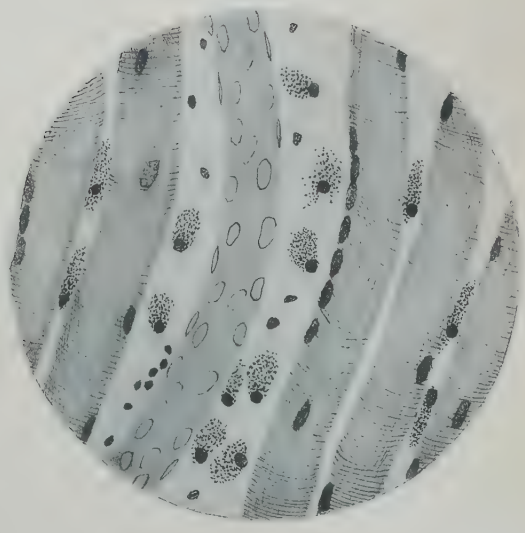


Fig. 2

Masson & Cie, Éditeurs.

Phototypie Berthaud, Paris

Le mode de fixation employé ne nous a pas permis d'étudier les plaques motrices.

Certaines glandes à sécrétion interne présentent des altérations intéressantes.

Les capsules surrénales sont normales et ne sont le siège d'aucune altération.

Le thymus, qui constituait la tumeur trouvée au devant de l'aorte, en dehors d'une grosse vascularisation et d'une sclérose légère, offre tous les caractères du thymus normal. La substance corticale et la médullaire ne présentent aucune modification. Cependant les corpuscules de Hassal assez nombreux dans la substance médullaire de certains lobules font dans d'autres complètement défaut. Les vaisseaux n'offrent pas d'altération.

Hypophyse : Des capillaires très nombreux et gorgés de sang forment des travées radiées qui s'arrêtent à une faible distance de la périphérie. La capsule est épaissie, et le tissu conjonctif interacineux forme en certains points des bandes qui acompagnent les capillaires dilatés.

La disposition acineuse est conservée presque partout, sauf en quelques endroits où elle est disparue par suite de la prolifération cellulaire.

Les cellules chromophiles sont beaucoup plus nombreuses que les cellules chromophobes et certains acini centraux en particulier sont uniquement constituées par de grosses cellules éosinophiles. Le colloïde est peu abondant.

Glande thyroïde : A un faible grossissement, on voit de larges bandes de sclérose colorées en rouge au van Gieson, qui forment à l'intérieur de la glande des travées épaisses partant des vaisseaux. Elles isolent des îlots de vésicules thyroïdiennes. Celles-ci apparaissent beaucoup plus nombreuses et plus petites que dans un corps thyroïde normal.

A un grossissement moyen, on constate les modifications suivantes : tous les vaisseaux, sont gorgés de sang. En ce qui concerne l'élément glandulaire, il existe tous les intermédiaires entre des vésicules extrêmement petites et de grosses vésicules

qui demeurent à la vérité plus petites que celles d'une glande thyroïde normale.

Les vésicules les plus petites et celles d'un volume moyen apparaissent presque toutes remplies de cellules, à travers lesquelles il est possible de constater l'existence de substance colloïde.

La paroi des vésicules les plus volumineuses est recouverte d'une ou plus souvent de plusieurs rangées de cellules cubiques, à noyau bien coloré. Les gouttes sarcodiques ne diffèrent pas de celles d'une thyroïde normale. Sur la paroi du plus grand nombre de ces vésicules, on constate une prolifération de l'épithélium sous forme de bourgeons cellulaires ramifiés qui pénètrent plus ou moins loin à l'intérieur des vésicules.

L'examen des coupes colorées à l'hématoxyline van Gieson permet de suivre l'évolution des vésicules. On voit, en effet, les détails suivants : certaines vésicules volumineuses, entourées d'une mince couche de tissu conjonctif présentent sur un point de leur paroi une prolifération de leurs cellules. Il se forme ainsi une sorte d'éperon qui pénètre dans la cavité de la vésicule, et l'on peut voir de fines fibrilles conjonctives qui se détachent du tissu conjonctif environnant pour pénétrer à la base de cet éperon cellulaire et en former en quelque sorte le squelette.

Il n'est pas rare de voir, sur un point de la vésicule située en face de celui d'où s'est détaché le bourgeon cellulaire précédent, une formation analogue se constituer.

On trouve tous les intermédiaires entre les vésicules qui commencent à se diviser et celles dont la division est terminée.

Les vésicules nées des premières se divisent à leur tour, et il existe en certains points des amas de petites vésicules, réunies par une coque conjonctive commune. Leur forme montre clairement qu'elles résultent de divisions successives d'une vésicule thyroïdienne primitive.

Nous n'insisterons pas sur le côté clinique de cette observation : on y retrouve en effet tant dans l'histoire de

PLANCHE II

Fig. 3. — **Glande thyroïde.** — (Grossiss. = 50 diam.)
Sclérose de la glande et prolifération des vésicules.

Fig. 4. — **Glande thyroïde** (grossiss. = 125 diam.)
Grosse vésicule en voie de division.

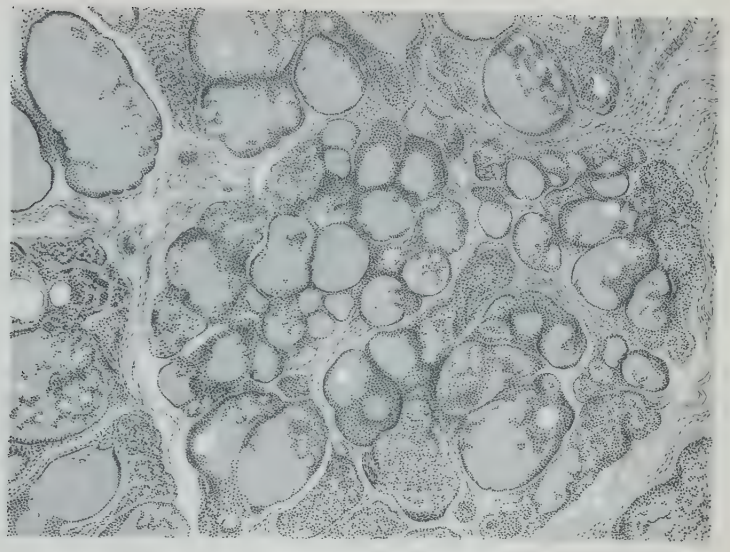


Fig. 3

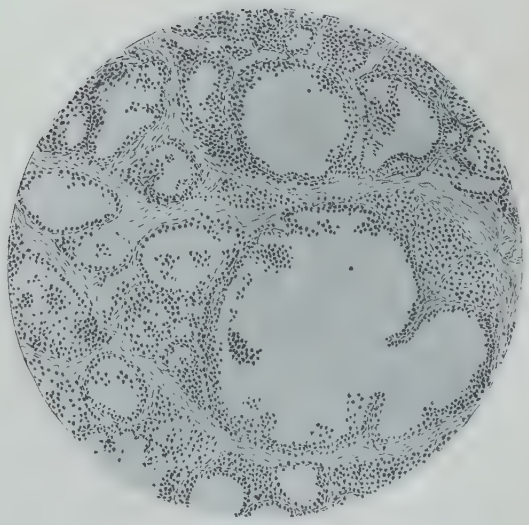


Fig. 4

Masson & Cie, Éditeurs.

Phototypie Berthaud, Par

la malade, que dans l'examen que nous avons pu en faire, tous les caractères de la myasthénie grave. Comme cela est presque de règle, c'est à des troubles respiratoires que notre malade a succombé. L'examen électrique n'a pas été pratiqué en raison du peu de temps pendant lequel nous avons suivi la malade : nous ne pensons pas que cela puisse infirmer le diagnostic porté : nous avons vu en effet, d'une part, que la réaction d'épuisement n'est pas constante dans la myasthénie, et d'autre part qu'on pouvait l'observer dans un grand nombre d'affections.

En ce qui concerne le résultat de l'autopsie, la persistance du thymus est devenue un fait banal. Les lésions des muscles présentent un plus grand intérêt. Les altérations de la fibre musculaire avaient déjà été décrites dans la myasthénie, sauf cependant les lésions de métamorphose fibreuse que nous avons observées. Mais il nous semble que le fait intéressant est d'avoir pu préciser la nature des éléments cellulaires infiltrés au milieu des fibres : la banalité même de ces cellules, le peu d'intensité de la réaction interstitielle nous indiquent déjà que toute idée d'une inflammation du muscle doit être éliminée.

Enfin un fait des plus importants est fourni par l'examen de l'hypophyse et de la thyroïde. Les lésions trouvées dans ces glandes indiquent en effet qu'elles étaient en hyperfonctionnement. Nous n'insisterons pas pour le moment sur ce fait, à propos duquel nous reviendrons longuement, en étudiant la pathogénie de la myasthénie grave.

En somme, depuis 1901, date de l'observation de Laquer et Weigert, nous avons relevé vingt-deux autopsies de

myasthéniques. En y joignant celle que nous avons publiée avec M. Laignel-Lavastine, nous constatons que dans quatorze cas sur vingt-trois, on a constaté la persistance du thymus : trois fois il s'agissait d'un néoplasme de cet organe ; neuf fois le thymus présentait sa structure normale, mais était hypertrophié ; dans deux cas enfin, on ne retrouvait plus que les restes habituels de cet organe.

Une fois (Goldflam), la myasthénie coexistait avec un lympho-sarcome du poumon.

Trois fois l'hypophyse présentait des modifications, la première sous forme d'un volumineux adénome ; dans les deux autres cas sous forme d'altérations moins nettes.

Enfin dans trois cas le corps thyroïde était le siège d'une véritable hyperplasie.

Quant aux muscles, ils ont été étudiés dans vingt-et-une autopsies et huit biopsies, sur cet ensemble de vingt-neuf examens, quatre fois seulement ils furent trouvés normaux, leur altération a donc été rencontrée dans plus de 86 0/0 des cas. Cette fréquence est d'autant plus remarquable que leurs lésions sont, comme nous l'avons vu, irrégulièrement réparties, et que souvent l'étude d'un grand nombre de coupes est indispensable pour les rencontrer.

Il ne faut pas oublier d'ailleurs que ces lésions musculaires avaient été décrites antérieurement aux observations de ces dernières années. Sossedoff en signale d'analogues, et Déjerine et Thomas en avaient également constaté dans les muscles de la langue de leur malade.

INTERPRÉTATION DES LÉSIONS

A considérer l'ensemble des autopsies de myasthénie grave dans lesquelles on a pu observer des lésions soit du système nerveux, soit des muscles, il est difficile de se faire une idée exacte de l'anatomie pathologique de l'affection.

Pour ce qui est des lésions nerveuses, les cas où elles furent rencontrées sont particulièrement rares : nous n'en trouvons en effet qu'un petit nombre. Mais ceux de MM. Widal et Marinesco, Déjerine et Thomas, Raymond et Alquier, Leclerc et Sarvonat, Sossedoff, Long et Wiki, sont indiscutables.

Si l'on songe que c'est surtout du côté du système nerveux central que les recherches portèrent tout d'abord, si l'on songe d'autre part que l'hypothèse d'une polioencéphalomyélite fut celle qui, a priori, paraissait fournir l'explication la plus vraisemblable des symptômes observés, et enfin, si l'on songe que les méthodes les plus variées et les plus délicates furent employées pour mettre en évidence les lésions, on est bien obligé d'admettre que, dans l'immense majorité des cas, le système nerveux ne présentait pas d'altérations appréciables.

Faut-il conclure de ce fait que toute idée d'une modification des centres nerveux doit être rejetée ? Certains

auteurs l'ont prétendu. C'est en particulier l'opinion de Frugoni qui, après l'étude des cas publiés jusqu'à ce jour conclut que, « il n'est pas prouvé que dans cette maladie, le système nerveux soit d'une façon spéciale, altéré ou compromis ».

Nous ne croyons pas pouvoir nous rallier à cette opinion. Dans certains cas de myasthénie grave indiscutables, des lésions centrales, à la vérité la plupart légères, ont été trouvées ; on les retrouve nettement dans les observations que nous venons de citer.

A la suite de l'observation de Laquer et Weigert, les recherches furent orientées vers une voie qui parut tout d'abord devoir donner l'explication anatomique de la myasthénie. On se souvient que ces auteurs constatèrent à l'autopsie de leur malade, un lympho-sarcome du thymus et des lésions cellulaires qui leur parurent constituer des métastases de la tumeur primitive.

Vers la même époque, Goldflam ayant eu l'occasion de faire l'autopsie d'un malade mort de myasthénie grave, et retrouvant chez son malade des lésions musculaires analogues à celles décrites par Weigert, venait confirmer l'hypothèse que ce dernier avait formulée.

Mais cependant, dès cette deuxième observation, il semblait que l'évolution de la maladie chez le malade de Goldflam eût du faire éliminer l'hypothèse de métastases d'une tumeur maligne. En effet, Goldflam examina son malade pour la première fois, le 22 décembre 1891 et la mort ne survint que près de neuf ans plus tard, le 12 août 1900.

Il paraît donc évident que, chez le malade de Goldflam, les phénomènes de myasthénie durent précéder de plusieurs années l'apparition du néoplasme du poumon; on conçoit mal, en effet, qu'une tumeur maligne d'un organe, déterminant des métastases, puisse évoluer avec une aussi grande lenteur.

De plus, Goldflam avait pratiqué deux ans environ avant la mort de son malade, une biopsie du deltoïde gauche: il avait déjà pu constater des lésions analogues à celles qu'il constata après la mort. S'il se fut agi de métastases, les foyers de cellules néoplasiques constatés dans les muscles ne seraient pas restés stationnaires, mais auraient évidemment proliféré et augmenté de volume.

Il semble donc que, malgré l'argument qu'elle semblait apporter à première vue à la théorie métastique, cette observation n'eût pas dû la confirmer. Malgré cela, Goldflam s'y rallia, d'ailleurs avec réserve.

Les recherches des observateurs suivants montrèrent, en revanche, d'une façon évidente, que, le plus souvent, on constate, à l'autopsie de malades ayant présenté des signes de paralysie bulbo-spinale asthénique, une persistance anormale du thymus normal ou dégénéré. On retrouve ce fait dans les observations de Hödlmoser, de Link, de Buzzard et dans la plupart des autres faits publiés.

Mais bientôt il devint évident que, quoique fréquente, la persistance du thymus était loin d'être constante dans la myasthénie : dans les observations de Raymond et Alquier, de Sitsen, de Frugoni, on ne constate aucune trace de thymus normal ou dégénéré. Buzzard, lui-même,

chez deux de ses malades, n'a retrouvé que des restes normaux du thymus.

Rappelons, en passant, que Tilney trouva dans un cas de myasthénie un adénome du corps pituitaire.

A l'heure actuelle, il nous semble qu'un fait se dégage nettement des recherches de ces dernières années : la très grande fréquence des lésions musculaires. Mais il ne suffit pas de les constater, encore faut-il préciser leur valeur et leur signification.

Les lésions musculaires sont de deux ordres : les unes sont constituées par des amas de cellules entre les fibres ; les autres par des modifications de la structure des fibres elles-mêmes.

Pour ce qui est des foyers de cellules trouvés dans les espaces conjonctifs et entre les fibres, nous venons de voir qu'il est inadmissible d'en faire des métastases d'une tumeur maligne. Et d'ailleurs, on les a observés dans des cas ou aucun néoplasme n'existait.

Doit-on les considérer comme des lésions inflammatoires ? La présence de leucocytes disposés en amas autour des vaisseaux, les poussées fébriles qui, sans cause appréciable, s'observent parfois au cours de l'évolution et à la période terminale de la myasthénie, sembleraient pouvoir faire admettre cette hypothèse. Elle ne nous paraît cependant pas soutenable : l'absence presque totale de polynucléaires dans les lésions, le peu d'étendue de ces lésions, leur disposition irrégulière, l'intégrité enfin du plus grand nombre des fibres musculaires paraissent difficilement conciliables avec l'origine infectieuse des lésions musculaires.

La culture du sang, qui a été tentée dans quelques cas, n'a jamais fourni de résultats positifs. Quant à la recherche d'éléments microbiens au niveau même des lésions, elle a été pratiquée fréquemment et toujours sans résultat.

Les foyers d'infiltration cellulaire constatés dans les espaces conjonctifs et entre les fibres musculaires ne nous paraissent donc pas pouvoir être considérés ni comme des métastases d'un néoplasme, ni comme la manifestation d'une inflammation du muscle. Il ne nous paraît pas davantage possible de les considérer, avec Buzzard, comme des lymphorragies; celles-ci, en effet, ne pourraient être interprétées que comme traduisant une modification des organes lymphoïdes : or, Buzzard n'a jamais pu constater chez ses malades, de modifications dans la formule sanguine, ni de lésions de la rate ou des ganglions lymphatiques.

Les résultats obtenus par Frugoni et ceux que nous avons pu obtenir nous-même, en collaboration avec M. le Dr Laignel-Lavastine, nous paraissent pouvoir donner une explication satisfaisante des lésions interfasciculaires des muscles.

Il était, en effet, très important, avant de discuter l'origine des lésions constatées, d'être fixé sur la nature même des éléments qui constituent les lésions.

Frugoni arriva à cette constatation que ces éléments étaient des cellules conjonctives, des lymphocytes, des plasmazellen, et enfin, en moins grand nombre des mastzellen.

Nos recherches personnelles qui, malheureusement, n'ont pu porter que sur un petit nombre de muscles, nous

ont conduit à des conclusions comparables : les foyers d'infiltration cellulaire que nous avons constatés, sont constitués par des cellules conjonctives, des lymphocytes, des mastzellen ; nous n'avons pas pu déceler dans nos préparations la présence de plasmazellen.

De l'étude de ces lésions, il semble que nous pouvons tirer les deux conclusions suivantes : la première, c'est que toute idée de métastases, ou toute hypothèse qui considérerait ces lésions comme constituant des embolies de cellules parties d'un point quelconque de l'organisme, ne résiste pas à l'examen des faits. Les éléments cellulaires dont nous avons constaté la présence, existent en effet dans les muscles les plus normaux; et ce qui caractérise les lésions, c'est seulement leur nombre exagéré, leur prolifération.

La seconde conclusion qui nous semble ressortir de nos constatations, c'est le peu d'intensité, la torpidité de la réaction vis-à-vis de la cause qui la produit; quelle qu'elle soit. Ce fait est confirmé par l'étude de toutes les observations ; jamais, en effet, on ne signale d'altérations vasculaires. Même dans les cas ayant eu la plus longue évolution, et certains ont duré jusqu'à douze ans, on ne signale pas de sclérose marquée du muscle. Ces faits sont inconciliables avec l'hypothèse de l'action d'une substance fortement toxique sur le muscle. Ils ne peuvent être expliqués que par l'action prolongée sur les tissus d'une substance relativement peu toxique et n'amenant par conséquent qu'une réaction légère.

Cette réaction, constituée par des amas de cellules dans le tissu conjonctif interfasciculaire, présente encore un

caractère sur lequel il nous semble important d'insister, c'est le peu d'étendue des amas cellulaires et leur mode de distribution dans les différents muscles de l'organisme. Comme étendue, ces amas cellulaires ne dépassent guère la superficie de la section transversable de quelques fibres musculaires et leur exiguité vient, ce nous semble, confirmer encore l'hypothèse du peu de nocivité de la cause qui les détermine.

Quant à leur mode de distribution, les auteurs qui ont étudié avec le plus de soin les lésions de la myasthénie sont unanimes à signaler son irrégularité, certains muscles étant atteints alors que d'autres sont indemnes, et pour un même muscle, ces foyers cellulaires se rencontrant en un point, alors que dans d'autres fragments il est impossible de les retrouver. Ce fait nous paraît avoir une importance considérable; il nous donne le droit de penser que, pour qu'on puisse opposer les recherches qui ont donné un résultat négatif à celles qui ont montré les lésions que nous avons décrites, il est indispensable que ces recherches aient porté sur un grand nombre de points du système musculaire.

En outre de ces lésions qui n'intéressent que le tissu conjonctif du muscle, nous avons vu que d'une façon presque constante les fibres musculaires présentaient également des altérations. Il importe, dans une affection où le trouble de la contractilité musculaire domine tout le tableau clinique, et où c'est par insuffisance de leurs muscles respiratoires que la presque totalité des malades succombe, il importe de préciser le degré et l'étendue des lésions de la fibre musculaire.

Or, ces lésions de la fibre musculaire sont des plus minimes : tous les auteurs qui ont étudié l'anatomie pathologique de la myasthénie insistent précisément sur l'intégrité du plus grand nombre des fibres, sur la netteté de leur striation.

Certaines fibres cependant sont lésées : ce sont celles qui sont situées au voisinage même des foyers cellulaires dont nous venons de parler : les unes présentent cet aspect spécial qui leur a valu le nom de fibres pâles ; d'autres ont leurs noyaux proliférés, leur striation disparue ; elles sont en état de régression plasmodiale. Enfin, il est fréquent de constater, dans l'intérieur même des fibres, la présence de petites granulations graisseuses. Mais, toujours, ces lésions sont discrètes, n'atteignant qu'un petit nombre de fibres au milieu d'un groupe de fibres en parfait état. Souvent même elles n'intéressent une fibre que sur une courte étendue de sa longueur.

En résumé, ces altérations musculaires, qui à l'heure actuelle constituent la lésion la plus fréquemment observée dans la myasthénie, sont légères, ne traduisant qu'une atteinte peu grave du système musculaire strié. De plus, ces lésions sont banales ; l'action de toute cause irritative ne pouvant se traduire que par une réaction du sarcoplasme, partie non différenciée du muscle.

Mais ces lésions musculaires elles-mêmes ne semblent pas constantes et nous avons vu en étudiant l'anatomie pathologique de la myasthénie que tout récemment encore Booth n'a pu trouver dans un cas qui avait duré 18 mois la moindre lésion musculaire, quoique son examen eut porté sur un grand nombre de muscles.

Les lésions musculaires sont donc la règle dans la myasthénie : il ne semble pas qu'on puisse les considérer comme constantes.

A côté de ces lésions musculaires, mais bien plus rares, il nous faut signaler les altérations d'un certain nombre d'organes.

Certains viscères présentaient dans quelques cas des amas cellulaires analogues à ceux décrits dans les muscles. Dans plusieurs cas on trouve ces lésions dans le myocarde : Laquer, le premier, les signale; elles sont retrouvées ensuite par plusieurs observateurs et en particulier par Buzzard. Il n'est d'ailleurs pas étonnant de voir le muscle cardiaque intéressé au même titre que les autres, puisque nous savons que cliniquement il révèle sa fatigue comme les muscles de la vie de relation.

Ces mêmes lésions ont été trouvées en dehors du système musculaire : Buzzard sur les cinq cas qu'il a observés a pu les constater quatre fois dans les capsules surrénales, et les considère comme identiques à celles qu'il a trouvées dans les muscles. Frugoni à la vérité, prétend que rien n'autorise à considérer comme pathologiques ces lésions des surrénales : il est en effet fréquent, comme les recherches de Lœper et Oppennheim l'ont montré de trouver à l'intérieur même des capsules surrénales des accumulations de lymphocytes, en dehors de tout état pathologique.

Buzzard également trouve dans quatre cas des lésions hépatiques sous forme d'amas analogues de cellules rondes siégeant soit dans l'espace porte, soit au milieu du lobule hépatique dont quelques cellules étaient altérées.

Le corps thyroïde, le pancréas, présentaient dans un cas les mêmes lésions, et fait intéressant, dans un cas où le malade avait présenté des troubles de la sensibilité à type radiculaire, un ganglion lombaire contenait de petits foyers cellulaires analogues.

Enfin, Mandelbaum et Celler ont trouvé chez leur malade une infiltration de lymphocytes dans la moelle elle-même.

Pour résumer cette discussion des lésions trouvées dans la myasténie, nous pouvons conclure que, depuis que les recherches ont porté avec plus de précision sur le système musculaire, on a trouvé dans presque tous les cas des lésions du système musculaire strié.

Est-ce une raison suffisante pour conclure avec Frugoni que « anatomiquement du moins, la myasthénie grave est une affection du système musculaire » ?

Nous ne pensons pas qu'on puisse admettre une conclusion aussi absolue : d'une part, dans quelques cas, très rares à la vérité, les lésions musculaires ont fait défaut. D'autre part les lésions ne paraissent pas toujours être limitées au système musculaire seul, puisqu'on a pu en décrire dans divers viscères, dans des ganglions spinaux, et enfin, quelquefois, dans les centres nerveux.

PATHOGÉNIE

Nous devons maintenant nous demander, étant donnés, d'une part les symptômes de la myasthénie grave, de l'autre les lésions constatées, quelle est la conception que l'on peut avoir de sa nature et de sa pathogénie.

A l'opposé l'une de l'autre, deux conceptions différentes de sa nature ont été données, l'une la considérant comme une affection purement nerveuse, l'autre comme une affection du système musculaire.

1° ***Origine nerveuse de la myasthénie.*** — La conception nerveuse de la myasthénie a été présentée de manière variable par différents auteurs.

MM. Brissaud et Lantzenberg pensent que les rapports étroits qui existent entre la paralysie bulbo-spinale asthénique et les polioencéphalomyélites permettent d' « assimiler les deux groupes d'affections, et de faire rentrer les paralysies bulbaires asthéniques dans les polioencéphalomyélites, ou du moins dans les polioencéphalomyélites sans lésions actuellement connues ».

Ces auteurs, reprenant les observations parues dans le Mémoire de MM. Guinon et Parmentier (1), montrent

(1) Guinon et Parmentier. *Nouv. icon. de la Salpétrière*, 1890 et 1891.

qu'il existe, au point de vue clinique, toutes les transitions entre les polioencéphalomyélites et la paralysie asthénique, et concluent que rien d'essentiel ne sépare ces deux affections. L'absence des lésions ne leur paraît pas s'opposer d'une façon absolue à cette manière de voir, la lésion pouvant être purement dynamique, ou du moins pas assez prononcée pour être accessible à nos moyens de recherches.

Il faut rapprocher de cette conception celle de MM. J. B. Charcot et Marinesco qui ne trouvant aucune lésion à l'autopsie de leur malade, émettent l'hypothèse qu'il s'agit d'une abolition de la fonction motrice de la cellule avec conservation de sa fonction trophique.

Toute différente est la conception d'autres auteurs qui, s'appuyant sur la rareté des lésions des centres nerveux, rangent la paralysie bulbo-spinale asthénique parmi les névroses. Cette opinion a été surtout défendue en Italie par Massalongo et Albertoni.

Massalongo (1) précise sa conception de la myasthénie-névrose et, selon lui, il faut chercher l'explication de l'affection dans un défaut de développement des éléments nerveux. Trop peu nombreuses ou incomplètement développées, les cellules nerveuses seraient incapables de fournir l'effort exigé par toute fatigue.

La conception d'Albertoni (2) est toute différente. Pour

(1) Massalongo. Communic. au XI[e] *Congrès de la Soc. ital. de Méd. int*, Pise. Octobre 1901. Analysé in *Sem. Médic.* 1901, p. 375 et *Riforma Medica*. Oct. 1902 p. 52. Analyse in *Rev. Neurol.* 1903, p. 159.

(2) Albertoni. *Bulletin des sciences médicales de Bologne*, 1906. Analyse in *Rev. neurol.* 1906, p. 616 et *Arch. ital. de biologie*, 1906, Analyse in *Rev. neurol.* 1907, p. 213.

cet auteur, si les troubles musculaires sont les plus apparents, les grands mécanismes automatiques, respiration, circulation, thermogenèse sont aussi troublés; la sensibilité générale et la sensibilité spéciale sont également atteintes et il existe même une dépression des facultés intellectuelles et émotionnelles. Il faut donc chercher l'explication de la myasthénie dans « l'épuisabilité rapide des appareils nerveux à activité intermittente, et dans une hypotonie et une fatigue continue des appareils à activité constante ».

Ces diverses opinions ne nous paraissent pas, malgré l'autorité de leurs défenseurs, fournir une explication satisfaisante de la nature de la myasthénie.

L'hypothèse d'une névrose est inconciliable avec la gravité des signes observés, avec l'intensité des phénomènes respiratoires amenant fréquemment la mort des malades.

La marche irrégulière de la myasthénie, la topographie des phénomènes de fatigue qui peuvent intéresser à la fois les muscles innervés par les nerfs bulbaires et ceux des membres inférieurs, tout en respectant le tronc et les membres supérieurs, les longues périodes de rémission, la guérison possible, semblent pouvoir difficilement trouver leur explication dans une polioencéphalomyélite.

Nous n'entendons pas cependant nier que le système nerveux ait un rôle dans les symptômes de la myasthénie, mais nous pensons qu'on doit concevoir de façon différente la part qui lui revient dans la production de ces symptômes. Nous nous expliquerons dans les pages sui-

vantes, sur la façon dont nous estimons qu'on peut concevoir son rôle qui nous paraît indiscutable.

2° ***Origine musculaire.*** — La théorie musculaire de la myasthénie est celle qui à l'heure actuelle semble réunir le plus grand nombre d'adeptes. La rareté des lésions nerveuses, la fréquence des lésions musculaires ont amené la plupart des auteurs qui se sont occupés ces dernières années de la question, à adopter cette manière de voir.

Mais, l'accord est loin d'être fait sur la nature même des lésions musculaires, et sur l'importance qui doit leur être accordée.

La *nature myopathique de la myasthénie* a été soutenue par Liefmann en Allemagne et par MM. Klippel et Villaret (1) en France. Pour ces auteurs, il existe tous les intermédiaires entre « la myasthénie typique, les différentes formes de myopathie atrophique et hypertrophique, les paralysies familiales et la maladie de Thomsen. Ces différentes affections pourraient constituer les différents degrés d'une seule et même famille nosologique ». La myasthénie pourrait être « le premier degré de la myopathie ».

En faveur de cette opinion, MM. Klippel et Villaret font valoir des arguments cliniques et anatomiques. Pour eux, comme les myopathies, la paralysie bulbo-spinale-asthénique serait une affection familiale, du jeune âge, pouvant

(1) Klippel et Villaret. Asthénie et atrophies myopathiques. *Arch. générales de méd.*, 1906, n° 7.

s'accompagner d'atrophie et même d'hypertrophie musculaire. Les malades présenteraient souvent des malformations congénitales. Enfin les lésions musculaires seraient analogues à celles des myopathies.

On ne peut pas nier que la myasthénie et les myopathies soient réunies par plus d'un point commun.

Mais, d'autre part, le caractère familial qui est un trait essentiel des myopathies, ne se retrouve pas dans la myasthénie. L'observation de Bielchowsky et celle toute récente de Marinesco, sont les seules où le caractère familial de l'affection soit noté. De plus, la myasthénie est loin d'être toujours une affection du jeune âge ; il est fréquent de l'observer de 40 à 50 ans et même au-delà. Dans les myopathies on n'observe jamais la fatigue musculaire avec les caractères si spéciaux qu'elle présente chez les myasthéniques. Si l'atrophie musculaire n'est pas, au cours de la myasthénie, aussi exceptionnelle qu'on l'avait pensé tout d'abord, elle n'offre pas le caractère progressif de l'atrophie des myopathiques. Nous avons vu que Laquer, en particulier, après avoir constaté chez un myasthénique une atrophie du deltoïde, du biceps, du triceps, du quadriceps et des muscles de la main, vit l'atrophie de ces muscles cesser de s'accroître. Enfin, on a même vu l'atrophie musculaire régresser (Liefmann).

Nous avons montré en discutant la nature des lésions musculaires, que rien n'autorise à les considérer comme une myosite (Marburg) ou comme des métastases (Weigert, Goldflam).

3° ***Origine toxique.*** — En réalité, c'est en dehors des

lésions musculaires et nerveuses qu'il faut chercher l'explication de la myasthénie

La fatigue physiologique résultant de l'accumulation dans le muscle de produits toxiques, il était naturel de chercher l'explication des troubles musculaires de la myasthénie, soit dans le défaut d'oxydation, soit dans le défaut d'élimination des produits toxiques résultant de la contraction musculaire.

Certains auteurs ont donc cherché à expliquer ces troubles musculaires par un défaut d'oxydation.

C'est par une gêne circulatoire au niveau du muscle que Hun pense pouvoir expliquer la fatigabilité de celui-ci. Pour cet auteur, si le muscle se fatigue rapidement, c'est parce qu'il existe un obstacle à l'élimination des déchets qui résultent de sa contraction. Il faut donc chercher dans un trouble de la circulation sanguine ou lymphatique, l'explication de la myasthénie.

Mais chez les myasthéniques, les vaisseaux sanguins sont normaux, et d'autre part, chez les malades qui présentent de la sclérose de leurs vaisseaux périphériques, la fatigabilité rapide du muscle ne se produit pas. Il faut donc, dit Hun, chercher dans une gêne de la circulation lymphatique l'explication du phénomène, et il la trouve dans la présence des amas de cellules auxquels il donne le nom de lymphorragies. Ces foyers de lymphorragie seraient un obstacle à la circulation lymphatique.

Cette opinion ne résiste pas à l'examen des faits : l'irrégularité des lésions interstitielles des muscles suffit à la réfuter.

D'autres auteurs ont cherché dans l'examen du sang,

des urines, du fonctionnement du foie, la traduction du trouble dans les oxydations organiques qui serait la base de la myasthénie.

La *toxicité du sérum sanguin* a été très rarement recherchée. Kauffmann (1) est le seul, à notre connaissance, qui l'ait étudiée: injectant du sang de myasthénique au chien, au lapin, au cobaye, il n'obtint aucune modification de l'activité musculaire de ces animaux.

Quant à la formule sanguine, elle a été recherchée dans beaucoup de cas et presque toujours elle fût trouvée normale : Raymond et Lejonne signalent cependant dans deux observations, une diminution des polynucléaires dont le nombre ne dépassait pas 53 °/° dans un cas et 36 dans un autre. Snevé constate également une formule leucocytaire anormale. Dans le sang de son malade, existaient « quantité de gros lymphocytes ». Meyer est le seul qui ait signalé l'hyperleucocytose pendant les périodes où les troubles moteurs étaient le plus marqués. Chez sa malade, une femme de 38 ans, le chiffre des leucocytes qui était de 16,000 pendant les périodes de crises, tombait à 6 ou 7.000 quand les troubles moteurs s'atténuaient.

Kauffmann a étudié avec grand soin les *modifications des échanges nutritifs* dans un cas de paralysie asthénique.

Il a soumis son malade à un régime déterminé contenant un excès d'azote et a comparé les échanges pendant les périodes de repos et celles de fatigue. La quantité d'azote éliminée était plus considérable pendant les pé-

(1) Kauffmann. Stoffwechseluntersuchungen bei einem Fall von myasthenischer Paralyse. — *Monatschr. für psych. u. Neurol.*, 1906, XX, p. 299.

riodes de fatigue que pendant les périodes de repos. De plus, le rapport azoturique qui pendant les périodes de repos était de 82 °/₀, s'abaissait pendant les périodes de fatigue jusqu'à 66,66 °/°.

Recherchant chez son malade les produits normaux de l'urine, Kauffmann a toujours trouvé de l'indican. La diazo-réaction d'Ehrlich était positive. Enfin, mais de façon inconstante, on pouvait constater la présence d'acides biliaires.

La présence d'acides biliaires dans les urines, la diminution de l'urée pendant les périodes de fatigue incitent Kauffmann à penser qu'un trouble hépatique pourrait être l'origine de la myasthénie.

Cependant, Kauffman n'a pu trouver dans la littérature médicale que deux cas, un d'Oppenheim et un de Boldt, où des modifications du foie aient été observées. Il ne craint pas de dire, malgré cela, que les troubles hépatiques ont pu passer inaperçus et que leurs recherches systématiques les montrera sans doute plus fréquents.

Cette hypothèse d'un trouble hépatique comme origine de la myasthénie, nous paraît inadmissible. Les malades atteints de troubles hépatiques avec diminution de l'urée, passage des pigments biliaires et des acides biliaires dans le sang et les urines, sont d'observation courante. On connaît bien les troubles toxiques qui accompagnent toute insuffisance hépatique et en particulier l'asthénie qui est la règle dans l'ictère catarrhal le plus bénin : jamais cependant chez ces malades on n'observe des symptômes de fatigue aussi marqués et aussi graves que ceux de la myasthénie.

MM. H. Claude et Blanchetière (1) ont repris récemment l'étude des troubles de la nutrition et de la toxicité urinaire chez les myasthéniques. Leur étude a porté sur trois malades : chez deux de ces malades qui ont succombé ultérieurement ces auteurs constatent « de gros troubles dans l'élimination des substances minérales et azotées et une élimination exagérée de chlorures ». Chez le troisième malade qui a quitté l'hôpital très amélioré, l'étude de la toxicité des urines a fourni des résultats très intéressants : alors en effet que, au maximum de la maladie, le cœfficient urotoxique était de 1,21, il s'abaissait jusqu'à 0,25 pendant les périodes d'amélioration.

Ces modifications dans les échanges étudiées par Kauffmann et par MM. H. Claude et Blanchetière mettent en évidence un trouble général de la nutrition. On ne peut considérer, ce nous semble, ces modifications dans les échanges, que comme la traduction du trouble qui produit la myasthénie et non pas comme la cause de la maladie elle-même.

Rien n'autorise à l'heure actuelle à affirmer que c'est à un trouble général de la nutrition qu'il faut rapporter la cause de la myasthénie.

Et cependant de par les symptômes, il est évident que la cause qui produit les troubles observés est une cause générale, exerçant son action, non pas localement sur un point du système musculaire, mais sur l'organisme tout entier. Aussi, les auteurs qui se sont occupés de la ques-

(1) H. Claude et Blanchetière. Recherche sur les troubles de la nutrition dans quelques maladies du système nerveux. *Journ. de Phys. et de Pathol. gén.*, n° 1, 1909.

tion ces dernières années, ont-ils pour la plupart émis l'hypothèse que la myasthénie avait pour origine une intoxication générale de l'organisme. Jolly compare ses signes à ceux qu'amène l'intoxication par la protovératrine.

Mais en quoi consiste cette intoxication? Ce n'est évidemment pas dans une cause venue du dehors qu'il faut la chercher : on ne trouve en effet chez les myasthéniques aucune infection ni aucune intoxication d'origine exogène qui puisse être invoquée comme point de départ de la maladie.

Il faut donc admettre que c'est une intoxication endogène qui est le point de départ des troubles myasthéniques et que la paralysie asthénique est liée à une altération des glandes à sécrétion interne.

L'influence des diverses glandes à sécrétion interne sur la fatigue musculaire est encore trop mal connue pour que la physiologie et l'expérimentation puissent nous fournir des renseignements suffisants.

C'est donc du côté de la clinique et de l'anatomie pathologique que nous devons chercher les faits qui nous permettent d'éclaircir la question de l'origine de la myasthénie.

L'analogie qui existe entre la maladie d'Addison et la myasthénie devait attirer l'attention du côté des *surrénales*. Mais l'hypothèse d'une lésion des surrénales ne résiste pas à l'examen des faits : Toujours en effet celles-ci ont été trouvées normales.

D'autre part l'asthénie des addisonniens est loin d'avoir le caractère du trouble moteur des myasthéniques. Chez

les addisonniens en effet, la fatigue est permanente : il s'agit moins chez eux de fatigabilité du muscle que de sensation de fatigue. Chez les myasthéniques au contraire, la sensation de fatigue n'est pas constante ; beaucoup de malades ne s'en plaignent pas ; le fait dominant est le trouble moteur : l'épuisabilité facile du muscle.

La fréquence de la persistance du *thymus* normal ou dégénéré, a fait rapporter à cette glande l'explication des troubles myasthéniques. Link en particulier a essayé de reproduire chez le lapin soit par ingestion de thymus, soit par greffes sous-cutanées de cet organe les paralysies asthéniques. L'ingestion de thymus ne lui a donné aucun résultat. L'animal auquel une greffe avait été pratiquée paraissait « un peu moins agile ». Il fut sacrifié au bout de 27 jours. Link trouva dans ses muscles des amas cellulaires « qui purent être considérés comme anormaux ». Cette expérience ne nous fournit donc pas un résultat ayant grande valeur.

La présence du thymus est fréquente dans certaines affections, maladie de Basedow, acromégalie, sans qu'on observe dans ces cas de phénomènes myasthéniques et d'autre part, même en supposant que le thymus joue un rôle dans la production de la myasthénie, il faudrait bien admettre que la myasthénie peut être due à d'autres causes, puisque nombreux sont les cas où son absence a été notée.

Lundborg (1) et plus récemment Chwosteck, s'appuyant sur des considérations cliniques, ont pensé que c'est à un

(1) Lundborg. *Deutsche Zeitsch für Nervenheilk.* 1904, XXVII, p. 217.

trouble des glandes *parathyroïdes* qu'il faut faire remonter l'origine de la myasthénie.

Pour Lundborg, la tétanie, la myoclonie, la myotonie, la maladie de Parkinson, la myasthénie font partie du même groupe. Ces diverses affections méritent d'être réunies parce qu'elles résultent d'une auto-intoxication. « Il paraît très hypothétique d'attribuer ce rôle aux parathyroïdes, mais cette hypothèse peut ouvrir des horizons dignes d'attention ».

Chwosteck (1) a essayé de préciser la conception de Lundborg. Il compare la tétanie et la myasthénie. « On est frappé, dit il, de ce fait que, si dans leurs points principaux ces deux affections sont opposées l'une à l'autre, certains caractères leurs sont communs et semblent indiquer la même cause. Le fait commun, c'est que dans les deux cas les muscles striés sont atteints et que les sphincters sont respectés. Le fait opposé, c'est le trouble moteur : contracture dans un cas, fatigue dans l'autre pouvant aller jusqu'à l'impotence ».

« Chez le tétanique, les contractures apparaissent après la fatigue, de même que celle-ci fait apparaître les troubles moteurs des myasthéniques. La contraction prolongée du muscle produit chez le tétanique une crampe, chez les myasténiques, une paralysie. Les changements de réaction électrique sont comparables et leur fréquence et leur intensité ne se retrouvent pas dans les autres maladies : excitabilité augmentée dans la tétanie, diminuée dans la myasthénie ».

(1) Chwosteck. Myasthenia gravis und Epithelkörper. *Wiener klin. Woch.*, 1908, XXI, page 37.

« Dans les deux affections, la musculature interne de l'œil est rarement intéressée. Le spasme de la glotte est fréquent dans la tétanie, ainsi que la fatigue des cordes vocales dans la myasthénie. Enfin les troubles du côté de la langue sont relativement rares dans les deux affections ».

On sait que, expérimentalement, l'extirpation des parathyroïdes produit la tétanie. Chwosteck suppose qu'un hyperfonctionnement de ces glandes produirait la myasthénie, trouble qu'il considère comme opposé à la tétanie. Malheureusement, ce que nous savons de l'anatomie nor-normale et pathologique des parathyroïdes et de leur physiologie ne nous permet pas de confirmer ou d'infirmer cette conception de la myasthénie qui demeure une pure hypothèse.

4° ***Origine Thyroidienne***. — Nous pensons que les données de la clinique et de l'anatomie pathologique permettent d'attribuer à des modifications du corps thyroïde, *au moins dans certains cas* le rôle prépondérant dans la production des troubles myasthéniques.

Il nous semble en effet que, à l'heure actuelle, il n'est pas possible de trouver une cause commune à tous les cas de myasthénie.

A priori, il n'est pas illogique de penser que, de même que la circulation sanguine est sous la dépendance d'un certain nombre de glandes à secrétion interne, les unes étant hypertensives, les autres hypotensives, de même les conditions de production de la fatigue musculaire peuvent relever de la sécrétion d'un certain nombre de glandes

endocrines. On connaît bien d'ailleurs les liens étroits qui unissent l'activité de ces diverses glandes.

En faveur de l'origine thyroïdienne de la myasthénie, nous pouvons faire valoir des preuves anatomiques et cliniques.

L'examen anatomique du corps thyroïde n'a été pratiqué que d'une façon très inconstante: dans quelques cas les auteurs signalent qu'ils l'ont trouvé normal : dans la plupart des observations il n'en est même pas fait mention.

Buzzard dans une de ses observations signale que la glande thyroïde présentait une prolifération de son épithélium avec formation de nouvelles vésicules dans quelques régions.

Marinesco a décrit chez sa malade des altérations de la thyroïde tout à fait comparables à celles que nous avons trouvées nous-même. « Les follicules glandulaires, dit-il, sont moins volumineux qu'à l'état normal et leur diamètre est fort variable. On distingue de petits follicules qui siègent entre les gros ou bien aux alentours de ceux-ci: ces petits follicules n'ont pas de cavité libre, et à leur intérieur se trouvent de nombreuses cellules au noyau foncé et riche en chromatine... Les follicules plus volumineux sont remplis également de cellules volumineuses tassées les unes contre les autres. » Marinesco conclut en disant qu'il existe une prolifération des follicules glandulaires et des signes de suractivité de la glande.

A ces observations de Buzzard et de Marinesco, il faut joindre la nôtre: cela ne porte qu'à trois le nombre des cas dans lesquels des signes d'hyperplasie thyroïdienne ont été observés, mais comme nous l'avons dit précédem-

ment, dans la plupart des autopsies le corps thyroïde n'est pas signalé.

La clinique fournit en faveur de l'origine thyroïdienne de la myasthénie des arguments également intéressants. Dans un nombre relativement considérable d'observations, on trouve en effet signalée une hypèrtrophie du corps thyroïde.

Le malade de J.-B. Charcot et Marinesco présentait un corps thyroïde volumineux, qui augmenta encore pendant la période au cours de laquelle la maladie évolua.

Laquer et Weigert signalent chez le malade à l'autopsie duquel ils trouvèrent un lympho-sarcome du thymus, que le lobe droit du corps thyroïde était hypertrophié.

Goldflam, chez le quatrième malade de son travail de 1902, constate l'existence d'un petit goître,

Un petit goître existait également chez la malade de Sitsen.

La mère de la malade dont nous avons donné l'observation dans les pages qui précèdent, avait remarqué une augmentation de volume du corps thyroïde de sa fille qui était plus marquée pendant les périodes où les troubles moteurs atteignaient leur maximum.

Chwosteck a publié une observation de myasthénie développée chez une jeune femme présentant des signes de myxœdème : bouffissure de la face, épaississement de la peau, torpeur intellectuelle, tachychardie. Cette malade fut soumise à l'opothérapie thyroïdienne, et les symptômes du myxœdème disparurent en même temps que les troubles myasthéniques.

Ce dernier fait a la valeur d'une expérience. Rapproché

de ce qui précède et des observations suivantes, il tend à prouver que c'est dans une viciation de la secrétion thyroïdienne, plutôt que dans une exagération ou dans une diminution de celle-ci, qu'il faut chercher l'origine des troubles myasthéniques.

Il n'est pas rare de voir d'ailleurs la myasthénie associée à une affection dans laquelle le trouble thyroïdien joue un rôle important : la maladie de Basedow. Tantôt il s'agit de maladie de Basedow avec tous ses grands signes cliniques, tantôt il s'agit d'association avec une forme fruste de cette maladie.

Goldflam dans le deuxième cas de son mémoire de 1893 signale l'existence chez son malade du signe de Graefe.

Les malades de Murri, de Karplus, de Punton, présentaient une saillie exagérée de leurs globes oculaires.

Kalischer signale chez le malade qui fait l'objet de sa seconde observation, l'existence d'un petit goître et peut-être d'exophtalmie. Le premier diagnostic porté fut celui de maladie de Basedow.

Une des malades de Grocco était atteinte à la fois de maladie de Basedow et de myasthénie avec troubles respiratoires.

Finizio observe chez un malade de l'exophtalmie et de le tachychardie.

La malade de Meyerstein avait un goître, avec de l'exophtalmie, de la tachychardie, des palpitations, des troubles secrétoires et vaso-moteurs ; elle présentait le signe de Stellwag.

Löser a observé deux malades qui étaient atteintes a la fois de myasthénie et de maladie de Basedow.

Une des malades d'Oppenheim présentait un léger goître, de la tachychardie, du tremblement à petites oscillations.

Remack, dans la discussion qui suivit la communication de Senator dit aussi avoir observé un cas de paralysie asthénique développée chez un malade atteint de maladie de Basedow.

MM. Brissaud et Bauer ont présenté en 1904 à la société de neurologie une malade atteinte de maladie de Basedow, chez laquelle s'était développée une paralysie asthénique à prédominance spinale.

Tout récemment enfin, Rennie, de Sidney, a publié un cas d'association de la myasthénie à la maladie de Basedow.

A ces observations nous pouvons ajouter la suivante qui nous est personnelle :

Doub..., Marie-Antoinette, 24 ans.

Entre à l'Hôtel-Dieu, le 3 août 1908, dans le service de M. le Pr Gilbert Ballet, pour faiblesse des membres inférieurs.

Son père est mort de maladie inconnue ; sa mère, de tuberculose pulmonaire. De douze frères ou sœurs qu'elle a eus, dix sont morts en bas âge. Il lui reste une sœur et un frère bien portants.

Notre malade a été réglée pour la première fois à 11 ans 1/2.

Elle a été bien portante jusqu'à l'âge de 20 ans, mais a toujours été très nerveuse et très impressionnable.

Au début de l'année 1904, la malade, qui avait alors 20 ans, constate un jour qu'elle a la partie antérieure du cou volumineuse. Elle va trouver un médecin qui lui ordonne de prendre chaque jour six à dix gouttes de teinture d'iode et un gramme de corps thyroïde de mouton frais. Au lieu de n'en prendre que cette quantité, elle en prend un lobe tout entier et continue ce traitement presque sans interruption pendant deux ans. Bientôt le goître diminue et la malade, qui était

auparavant très forte, maigrit beaucoup. Elle dit avoir remarqué à ce moment que ses yeux devenaient saillants.

Au bout de deux ans de cette médication, le médecin qui soignait la malade ayant constaté des modifications du côté du cœur, l'envoie à un de ses confrères. Celui-ci porte le diagnostic de goître exophtalmique, ordonne de cesser le corps thyroïde et prescrit du valérianate d'ammoniaque.

Vers la même époque (avril 1906), la malade remarque qu'elle a de la difficulté à exercer certains actes qui demandent un effort prolongé des membres supérieurs : elle a été frappée tout d'abord par la difficulté qu'elle éprouvait pour se coiffer; il lui était impossible de lever les bras pendant le temps nécessaire pour accomplir cet acte sans s'interrompre plusieurs fois. Un repos très court lui permettait de retrouver toute la force nécessaire pour reprendre le mouvement interrompu ; mais pour arriver à se coiffer, « il fallait, dit-elle, qu'elle s'y reprit à trois ou quatre fois.

Presque en même temps apparaissaient des troubles de la motilité des membres inférieurs. La malade « tourne le pied en marchant » ; ses jambes deviennent faibles : un jour, en sortant de l'église, après avoir fait quelques pas, elle tombe brusquement sur les genoux ; au bout d'un moment elle peut se relever toute seule et continuer son chemin.

Ces troubles des membres s'accompagnent bientôt de troubles dans le domaine des nerfs crâniens.

Certains jours, sans motif appréciable, il se produit une chute d'une des paupières. D'autres fois, la mastication, facile au début d'un repas, devient peu à peu difficile au point que la malade est obligée d'interrompre quelques instants son repas pour pouvoir le continuer ensuite.

Ces phénomènes de parésie ont persisté pendant environ six semaines avec une certaine intensité. Ils se sont ensuite atténués, mais pendant les mois qui suivirent, tout effort un peu prolongé était impossible. Peu à peu cependant ils disparurent.

Un an après ces accidents, au printemps de 1907, la malade fut reprise de troubles analogues. Elle était alors vendeuse dans une

pâtisserie et portait en ville les commandes des clients. Elle remarqua que, lorsqu'il lui fallait aller un peu loin, il lui était indispensable de s'arrêter plusieurs fois en cours de route parce que ses jambes « refusaient de la porter ». Lorsque l'objet qu'elle avait à livrer avait un certain poids, elle était obligée de le déposer de loin en loin. Ces troubles étaient plus marqués les jours où le temps était froid ; ils devinrent bientôt intenses au point que la malade dut abandonner sa profession. Cette période de faiblesse musculaire a duré environ trois mois.

La même année, en octobre 1907, nouvelle apparition de troubles parétiques dans les membres qui durent environ un mois, et obligent la malade à interrompre sa nouvelle profession de couturière. Elle cesse de travailler parce qu'elle a de la diplopie : ses compagnes d'atelier ont remarqué qu'elle louchait.

En août 1908, la malade reprise d'accidents du côté des membres, entre à l'Hôtel-Dieu dans le service de M. le Pr Gilbert Ballet.

Examen de la malade le 20 septembre 1908. — *Face* : il n'existe pas de paralysie faciale. Les muscles innervés par le facial supérieur et par le facial inférieur se contractent bien ; tous les mouvements de la mimique sont normaux.

La malade peut souffler une bougie sans difficulté ; il n'existe aucun trouble de la voix ; la motilité de la langue est parfaite ; la déglutition et la mastication ne présentent à l'heure actuelle aucune modification.

Yeux : Les yeux sont légèrement saillants et brillants. Il n'existe en ce moment aucune paralysie des muscles extrinsèques : les mouvements d'élévation de la paupière supérieure et ceux d'occlusion des paupières s'effectuent normalement. Les pupilles réagissent bien. L'examen des yeux pratiqué dans le service de M. le Pr de Lapersonne, n'a rien montré d'anormal sinon un très léger degré d'astigmatisme.

Cou : Les muscles du cou et ceux de la nuque se contractent bien ; ils n'ont d'ailleurs jamais présenté de parésie.

A la partie antérieure du cou, on voit la saillie du corps thyroïde hypertrophié. L'hypertrophie porte non pas sur la totalité de la

glande, mois sur le lobe gauche et l'isthme qui sont augmentés de volume dans leur ensemble. La palpation les montre d'une consistance uniformément molle. L'auscultation ne permet d'y déceler aucun souffle vasculaire.

Membres supérieurs : D'une manière générale, les muscles se fatiguent très rapidement.

Quand on ordonne à la malade d'élever les bras, les deltoïdes se contractent d'abord normalement ; au bout de cinq ou six mouvement d'élévation, et surtout si l'on apporte un certain obstacle à ces mouvements, la fatigue est telle que la malade ne peut plus élever les bras. Un temps de repos, même très court, suffit pour que la deltoïde retrouve sa force.

Les muscles fléchisseurs de l'avant-bras sur le bras perdent rapidement leur force quand on ordonne à la malade de faire des mouvements auxquels on s'oppose. On retrouve le même trouble, mais moins exagéré, dans les muscles extenseurs de l'avant-bras.

La force des muscles extenseurs des doigts est conservée à droite ; elle s'épuise très vite à gauche.

Les troubles sont surtout marqués dans les muscles fléchisseurs des doigts : la force s'épuise en effet très rapidement dans ce groupe musculaire. Nous avons recherché à l'aide du dynamomètre la rapidité de cet épuisement. Nous avons fait exécuter à la malade un certain nombre de pressions espacées de dix en dix secondes, et voici ce que nous avons observé :

Main droite.

Une	première	contraction	amène	l'aiguille	à 70
—	deuxième	—	—	—	à 70
—	troisième	—	—	—	à 55
—	quatrième	—	—	—	à 45
—	cinquième	—	—	—	à 35
—	sixième	—	—	—	à 30
—	septième	—	—	—	à 25
—	huitième	—	—	—	à 20

Au bout de ces 8 contractions, la malade ne peut plus imprimer à l'aiguille du dynamomètre aucun déplacement. Pour la main gauche les modifications étaient identiques avec cette différence que les premières contractions n'amenaient l'aiguille qu'à la division 60.

Le dynamomètre montre ainsi l'épuisement rapide du muscle. Il montre également que tandis que chez un sujet normal la force des premières contractions va en augmentant, cette première phase, dite phase d'entraînement, n'existe pas chez les myasthéniques.

Membres inférieurs : Il y a peu de diminution de la force dans les muscles fléchisseurs de la jambe sur la cuisse et dans les muscles extenseurs du pied.

Au contraire, les muscles extenseurs de la jambe sur la cuisse et les fléchisseurs du pied sur la jambe ont leur contractilité très rapidement épuisée.

Examen électrique : M. le Dr Delherm a bien voulu pratiquer l'examen électrique des muscles de notre malade.

La réaction myasthénique existe dans le plus grand nombre de muscles des membres, mais avec des degrés divers : une série de secousse amenant une tétanisation du muscle deltoïde, détermine une diminution de la contractilité, mais sans cessation de celle-ci.

Au contraire, la réaction d'épuisement se produit rapidement dans certains muscles, le jambier antérieur par exemple, et très rapidement dans certains autres, en particulier l'extenseur commun des orteils, qui après 2 ou 3 excitations tétanisantes ne se contractent plus.

Reflexes : Cutanés et tendineux : normaux.

Sensibilité : Intacte dans tous ses modes.

Appareil circulatoire : Le cœur est normal.

Le pouls bat de 80 à 108, selon les jours.

La pression artérielle prise à la radiale droite avec le sphygmomanomètre de Potain, est de 12,5.

La malade ne se plaint pas de sueurs, mais nous avons constaté très nettement chez elle la présence de phénomènes vaso-moteurs.

L'examen du sang nous a fourni les résultats suivants :

Globules rouges	4.200.000
Globules blancs	7.000
Formule leucocytaire :	
Polynucléaires neutrophiles	64 °/°
— éosinophiles	1,5 °/°
Formes de transition	3,5 °/°
Grands et moyens mononucléaires	23 °/°
Lymphocytes	8 °/°

Appareil respiratoire. — Normal.

Appareil uro-génital. — Ni sucre ni albumine dans les urines. La malade est réglée régulièrement.

La malade est restée dans le service jusque dans les premiers jours du mois d'octobre. Elle a été soumise pendant son séjour à l'hôpital, au traitement par l'hémato-éthyroïdine ; elle est sortie en voie d'amélioration.

Depuis cette époque, nous avons revu fréquemment cette malade, et à diverses reprises, nous avons constaté chez elle la reprise de ses troubles moteurs, se présentant, tantôt sous l'aspect de faiblesse des membres inférieurs, tantôt sous l'aspect de troubles oculaires, strabisme et diplopie.

Nous avons soumis notre malade au traitement par la poudre d'hypophyse à la dose de vingt centigrammes par jour. Au cinquième jour de ce traitement a apparu une faiblesse très marquée des membres inférieurs et la malade s'est laissée tomber deux fois dans la rue au cours de la même journée. Il nous est impossible de dire si la poudre d'hypophyse a joué dans la production de ces accidents un rôle quelconque : notre malade a toujours refusé par la suite les nouvelles tentatives de cette médication que nous lui avons proposées.

Nous avons alors essayé de la médication par la poudre de surrénale dont nous faisons prendre deux cachets de 0,30 centig. par jour pendant des périodes dont la durée a varié de trois à six semaines. A chaque reprise de ce traitement nous avons constaté une élévation de la pression artérielle qui s'élevait d'environ deux centi-

mètres de mercure et une amélioration des troubles moteurs que la malade accusait elle-même et que nous avons vérifié bien souvent au dynamomètre.

Il nous a paru que l'effet du traitement ne se prolongeait guère au delà des périodes pendant lesquelles la médication par la poudre de surrénale était suivie.

Nous ne discuterons pas le diagnostic de myasthénie que nous avons porté chez cette malade : le ptosis, le strabisme, les troubles de la mastication, la parésie des membres inférieurs, ont présenté chez elle les caractères de variabilité qui leur sont habituels.

Le diagnostic de maladie de Basedow nous semble également logique ; sans doute il n'existait pas chez elle de tremblement, et nous n'avons jamais vu le pouls dépasser 108. Mais l'existence d'un goître, d'une exophtalmie indiscutable, de troubles vaso-moteurs nous paraît suffire pour légitimer ce diagnostic. Un fait intéressant est, ce nous semble, qu'il s'agissait dans ce cas d'un goître basedowifié, sans doute sous l'influence d'un traitement intense et prolongé par l'opothérapie thyroïdienne.

5° ***Rapports de la myasthénie avec la maladie de Basedow.*** — La fréquence de la coexistence de la myasthénie et de la maladie de Basedow a été remarquée par plusieurs auteurs. Oppenheim la signale en faisant observer que cette association est peut-être plus fréquente qu'on ne le supposerait à première vue, parce que souvent il s'agit de maladie de Basedow fruste. Meyerstein, Löser, Chwosteck ont aussi insisté sur cette coexistence.

Ces divers auteurs ne pensent pas qu'une même cause puisse être à l'origine des deux affections. Pour eux la maladie de Basedow prédispose à la myasthénie. « Il faut admettre, dit Oppenheim, que la maladie de Basedow rend plus sensible aux intoxications exogènes. Il semble surtout que la maladie de Basedow spécialement, et peut-être chaque maladie qui apporte un trouble à la fonction de la glande thyroïde prédispose à la myasthénie ».

Il nous semble qu'on peut aller plus loin que ces affirmations et rapporter à une même cause, sans doute encore obscure, la maladie de Basedow et certains cas de myasthénie.

On sait que la maladie de Basedow peut se compliquer quelquefois de paralysies. L'histoire de ces paralysies est encore entourée de beaucoup d'obscurité. Dans un très petit nombre de cas, il s'agissait de paralysies permanentes, parfois même avec contracture, intéressant les membres et expliquées à l'autopsie par l'existence de lésions cérébrales. Dans d'autres cas, ces paralysies relèvent de l'hystérie.

M. Gilbert Ballet (1) a attiré l'attention sur des paralysies toutes différentes qui peuvent apparaître au cours de la maladie de Basedow. Il a montré en effet qu'on pouvait observer, au cours du goître exophtalmique, associées ou non à l'hystérie, des ophtalmoplégies externes et des paralysies des nerfs moteurs bulbaires. Son travail contient trois observations de maladie de Bassedow accompagnée

(1) Gilbert Ballet. L'ophtalmoplégie externe et les paralysies des nerfs moteurs bulbaires dans leur rapport avec le goître exophtalmique et l'hystérie. — *Rev. de Méd.*, 1888, p. 337 et 513.

de phénomènes parétiques dans le domaine de ces nerfs.

La première de ces observations concerne un homme atteint de goître exophtalmique et d'hémianesthésie hystérique : cet homme présentait une ophtalmoplégie externe complète, mais sans ptosis « avec conservation au moins partielle de certains mouvements automatiques et réflexes ». Cet homme présentait également une diplégie faciale ; sa voix était parfois nasonnée et souvent les boissons au moment de la déglutition, revenaient par le nez. Ces derniers troubles étaient plus ou moins accentués suivant les jours. « Tantôt ils s'atténuent, tantôt ils semblent s'accentuer de façon très notable. » Il existait de plus une gêne intermittente des mouvements de la langue et enfin la respiration s'accélérait à la suite du moindre effort.

La seconde observation du travail de M. Gilbert Ballet est empruntée à Warner et Bristowe. Elle concerne une jeune femme atteinte de maladie de Basedow, d'hystéro-épilepsie, et d'ophtalmoplégie externe. La paralysie des muscles de l'œil, d'abord intermittente, s'installe ensuite de façon définitive, mais elle n'était pas complète. Elle s'accompagnait d'un « affaiblissement paralytique des muscles de l'expression faciale ». Cette jeune femme succomba quatre ans après le début des troubles oculaires, des suites d'une bronchite. On ne trouva à l'autopsie aucune lésion du système nerveux.

Enfin la troisième observation concerne un homme de 16 ans, atteint de maladie de Basedow, sans signes hystériques. Elle est est empruntée à Jendrassik. Le malade qui

en fait l'objet, présentait une ophtalmoplégie externe incomplète des deux globes oculaires avec ptosis, avec parésie des muscles innervés par le facial inférieur, du rejet inconstant des boissons par le nez, une fatigue rapide des muscles masticateurs et un affaiblissement des membres supérieurs marqué surtout pour les muscles de l'épaule.

On retrouve dans ces paralysies du goître exophtalmique, tous les caractères des troubles moteurs de la myasthénie : fréquence de l'ophtalmoplégie externe, parésies variant d'un jour à l'autre sans motif, exagérées par la fatigue ; prédominance, quand les membres sont atteints, des troubles moteurs à leur racine ; troubles respiratoires et enfin dans les cas où le malade a succombé, absence de toute lésion des centres nerveux.

M. Londe (1) a voulu, en raison de l'asthénie qui les accompagne, rattacher ces paralysies à un trouble cérébelleux. L'absence de tous phénomènes d'asynergie cérébelleuse nous semble être un gros argument contre cette explication.

Il nous paraît plus vraisemblable de rattacher à une cause commune les signes de la maladie de Basedow d'une part, et, de l'autre, les paralysies qui l'accompagnent. Sans doute nous sommes encore mal fixés sur la nature du goître exophtalmique, mais les recherches de ces dernières années tendent à établir que c'est dans un trouble thyro-parathyroïdien qu'il faut en chercher l'explication.

(1) Londe. *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 13 octobre 1899 et *Soc. de Neurol.*, 9 nov. 1899.

Nous nous croyons donc autorisé à conclure que, dans certains cas, la myasthénie relève d'un trouble thyroïdien : Nous en avons les preuves : 1° dans les lésions d'hyperplasie de la glande thyroïde qui ont été trouvées plusieurs fois ; 2° dans la coexistence fréquente de la myasthénie avec un goître ou avec la maladie de Basedow ; 3° dans ce fait que certains des troubles parétiques signalés au cours de la maladie de Basedow rentrent dans le cadre de la paralysie bulbo-spinale-asthénique ; 4° enfin un dernier argument nous est fourni par les lésions des muscles trouvées dans le goître exophtalmique en dehors même de toute paralysie. Anaskazy (1) a trouvé, en effet, dans les muscles des malades atteints de maladie de Basedow des altérations tout à fait identiques à celles que nous avons décrites : lésions semblables des fibres et, dans le tissu conjonctif interfasciculaire, présence de lymphocytes, augmentation du nombre des cellules conjonctives et des mastzellen.

Nous ne pensons pas que, à l'heure actuelle, une pathogénie univoque puisse être invoquée pour expliquer tous les cas de myasthénie. D'une part, en effet, peut-être en raison de l'imprécision même de son tableau clinique, il semble qu'on ait fait entrer dans le cadre de la paralysie bulbo-spinale-asthénique des faits qui auraient dû en être écartés. D'autre part, il paraît évident que certains cas de paralysie asthénique semblent relever d'un trouble d'une autre glande à sécrétion interne et en particulier de l'hypophyse. Nous rappellerons à ce propos que, Tilney a publié un cas de myasthénie dans lequel existait une adé-

(1) Anaskazy. *Deutschès Archiv für klinische Medicin*, vol. XLI, 1898, p. 118.

nome de cette glande et que la médication hypophysaire a été utilisée plusieurs fois avec succès : Arthur Delille et Cl. Vincent (1), ont publié l'observation d'une malade améliorée par l'opothérapie hypophyso-ovarienne. Récemment à la séance de la *Société de Neurologie* du 3 décembre 1908, M. Babinski a dit avoir obtenu de bons résultats de la médication hypophysaire. A la même séance, M. Claude a communiqué l'observation d'un malade amélioré par l'opothérapie surrénale. M. Dufour a obtenu un résultat analogue à ce dernier et MM. Raymond et Sicard ont associé avec succès à la surrénale l'opothérapie thymique.

6° ***La myasthénie grave doit-elle être considérée comme une affection nerveuse ou musculaire?*** — La question se pose maintenant d'établir, étant donné que la myasthénie relève d'un trouble de la sécrétion endocrine, si ce trouble agit sur le système nerveux ou sur les muscles.

Ce que nous avons dit de l'interprétation des lésions de la myasthénie nous permettra de ne pas nous étendre longuement sur ce sujet.

Il est possible que le trouble secrétoire qui est la base de la myasthénie agisse directement sur le muscle.

Mais, à coup sûr, les lésions musculaires ne peuvent pas nous rendre compte de l'intensité des signes moteurs : toujours très limitées, discrètes, n'intéressant qu'un petit nombre de fibres et même ne lésant chaque fibre que sur une faible longueur de son trajet, elles sont sans rapport

(1) A. Delille et Cl. Vincent. *Soc. de Neurol.*, 7 février 1907.

avec la gravité de certains troubles et en particulier des troubles respiratoires auxquels les malades succombent.

C'est pour cette raison qu'on a cherché soit dans un trouble général des échanges, soit dans un trouble circulatoire, l'explication de la fatigabilité du muscle.

Link, Marinesco, ont provoqué dans un membre une fatigabilité analogue à celle de la myasthénie, avec présence de la réaction de l'épuisement. Il leur a suffi pour cela de mettre à la racine d'un bras un lien qui s'opposait à la circulation veineuse.

Il n'est pas surprenant que l'on puisse produire par ce procédé la fatigue musculaire. Mais on a trop oublié la banalité de la réaction d'épuisement, son inconstance dans les myasthénies les plus caractéristiques, sa fréquence dans de nombreuses affections du système nerveux.

On a trop oublié également la banalité des lésions musculaires observées et leur analogie avec celles que l'on contate à la suite d'affections du système nerveux et en particulier à la suite de névrites, comme le fait remarquer Marburg.

Nous pensons que l'action de l'agent toxique, quel qu'il soit, sur le système nerveux rend bien mieux compte des symptômes de la myasthénie.

Nous avons insisté à dessein, en étudiant les symptômes sur la fréquence des troubles sensitifs, sensoriels et psychiques. Ils ne sont pas aussi rares qu'ils l'avaient paru tout d'abord et ne peuvent être expliqués si l'on envisage la myasthénie comme une affection du système musculaire.

Les troubles moteurs eux-mêmes trouvent une explica-

tion bien plus satisfaisante si l'on admet qu'ils sont sous la dépendance du système nerveux. On s'explique ainsi bien mieux leur variabilité, leur évolution irrégulière, les différences dans leur intensité pour un même malade d'une période à l'autre de la maladie, alors que les lésions musculaires restent toujours aussi minimes.

La rareté des lésions nerveuses n'est d'ailleurs pas un argument contre l'action de la cause primitive de l'affection sur le système nerveux. Les cas où le rôle du système nerveux est indiscutable, et où cependant on ne trouve à l'autopsie aucune lésion du névraxe ne sont pas rares. MM. Guillain et Troisier, puis MM. Achard et Ramond viennent tout récemment encore, de publier des observations de paralysie ascendante de Landry avec intégrité du système nerveux central. Chez les deux malades de ces derniers auteurs, l'affection avait cependant duré vingt-sept et trente-cinq jours : on ne peut donc pas ici faire valoir la rapidité de l'évolution pour expliquer l'absence de lésions.

Nous ne croyons pas qu'il soit possible, à l'heure actuelle, de préciser davantage la conception que l'on peut avoir de la nature de la myasthénie. L'action des glandes à sécrétion interne est encore entourée de trop d'obscurité pour qu'on puisse déterminer le mécanisme de leur rôle dans la production de cette affection.

Si imparfaits qu'ils soient encore, les résultats des recherches de ces dernières années n'en ont pas moins porté leurs fruits, puisqu'ils ont permis, par la médication opothérapique, d'instituer un traitement souvent efficace dans une affection vis-à-vis de laquelle nous étions jusqu'ici à peu près complètement désarmés.

CONCLUSIONS

1° *Au point de vue anatomique.* — Les lésions nerveuses sont exceptionnelles dans la myasthénie.

Les lésions musculaires sont devenues la règle depuis qu'on les recherche systématiquement. Elles sont de deux sortes : 1° présence anormale dans le tissu conjonctif interfasciculaire de cellules (lymphocytes, cellules conjonctives, mastzellen, plasmatzellen), soit sous forme d'infiltration diffuse, soit sous forme d'amas cellulaires ; 2° lésions des fibres musculaires sous forme de régression plasmodiale, d'infiltration graisseuse, de métamorphose fibreuse.

Ces lésions du muscle sont toujours peu marquées, et surtout en ce qui concerne les fibres, extrêmement discrètes. Elles n'ont ni le caractère de lésions inflammatoires, ni celui de métastases d'une tumeur maligne. Il semble qu'on ne doive les considérer que comme la traduction d'une irritation lente et chronique du muscle.

2° *Au point de vue pathogénique.* — Les lésions nerveuses ou musculaires qu'on a décrites, ne donnent pas une explication suffisante des symptômes de la myasthénie.

C'est à une intoxication qu'il faut rapporter l'origine de la maladie.

Les altérations viscérales trouvées dans certains cas permettent de rattacher cette intoxication à un trouble des glandes a sécrétion interne.

Les faits observés indiquent que, jusqu'à présent, il n'est pas possible de rapporter au trouble sécrétoire d'une seule glande, l'explication de tous les cas.

Toutefois, un trouble de la sécrétion de la glande thyroïde, et peut-être des parathyroïdes (hyperfonctionnement ou fonctionnement anormal) paraît pouvoir être invoqué dans un certain nombre de cas. Cette conception repose :

1° Sur la constatation, faite plusieurs fois, d'altérations de la thyroïde indiquant une suractivité de cette glande ;

2° Sur la coexistence fréquente d'une hypertrophie de la glande thyroïde.

3° Sur l'association fréquente de la myasthénie et de la maladie de Basedow ;

4° Sur ce fait que certaines des paralysies observées au cours du goître exophtalmique offrent tous les caractères cliniques de la myasthénie ;

5° Sur l'analogie qui existe entre les lésions trouvées dans les muscles des malades atteints de maladie de Basedow et celles décrites dans la myasthénie.

Dans d'autres cas, il semble qu'on doive rapporter à un trouble de sécrétion de l'hypophyse, et peut-être des surrénales, la cause de la maladie.

Il n'est pas possible de préciser le mode d'action de l'agent toxique, quel qu'il soit. Cependant, l'irrégularité de la marche de la maladie, la variabilité des signes d'un jour à l'autre, l'existence parfois de troubles sensitifs, vasomoteurs et même psychiques, le peu d'étendue des lésions musculaires et le défaut de rapport qui existe entre ces lésions et l'intensité des troubles moteurs, nous autorisent à dire que cet agent toxique exerce son action directement sur le système nerveux.

La persistance du thymus, fréquente, mais inconstante, ne paraît jouer aucun rôle actif dans la maladie.

BIBLIOGRAPHIE

Nous ne pouvons donner ici une bibliographie complète de la Myasthénie grave; nous indiquerons seulement les travaux les plus importants et les plus récents qui ont paru sur la question.

Albertoni. — Sur la maladie d'Erb. Anal. in *Rev. neurol.*, 1906, p. 616.

— Contribution à la connaissance de l'épuisement de l'activité de sens et de mouvement chez l'homme. Anal. in *Rev. neurol.*, 1907, p. 213.

Anaskazy. — Pathologisch-anatomische Beiträge zur Kenntniss der Morbus Basedowii, insbesondere über die dabei auftretende Muskeler Krankung. *Deutsches Arch. f. klin. Medicin*, 1898, vol. LXI, p. 118.

Ballet (Gilbert). — L'ophtalmoplégie externe et les paralysies des nerfs moteurs bulbaires dans leur rapport avec le goître exophtalmique et l'hystérie. *Rev. de Méd.*, 1888, p. 337 et 513.

Ballet (V.). — *La paralysie bulbo-spinale asthénique ou syndrome d'Erb*. Th. de Paris, 1898.

Batten et **Flechter**. — A case of myasthenia gravis with autopsy. *St Bartholomew's Hospital Reports*, 1900, vol. XXXVI, p. 213.

Benedickt. — *Elektrotherapie*. Vienne, 1868, p. 51 et 210.

Bielchowsky. — Les symptômes oculaires dans la myasthénie. Anal. in *Rev. neurol.*, 1905, p. 682.

Boldt. — Uber einem Fall von myastenischer Paralyse. *Monatsch. f. Psych. u. Neurol.*, vol. XIX, 1906, p. 39-48.

Booth. — Report of a case of myasthenia gravis pseudo-paralytica

with negative pathological Findings. *The Journ. of nerv. a. ment. Disease*, 1908, vol. XXXV, p. 690.

Borgherini. — Ueber Myasthenia gravis. *Neurol. Centralbl.*, 1907.

Brissaud et **Bauer**. — Syndrome de Basedow compliqué d'une paralysie bulbo-spinale asthénique. *Soc. de neurol.*, 1er décembre 1904.

Brissaud et **Lantzenberg**. — Le syndrome bulbaire d'Erb. *Arch. gén. de méd.*, 1897, p. 257.

Burr et **Mc Carthy**. — Asthenic bulbar paralyse. *Philadelphia neurolog. society*, 22 avril 1902. In *The Journ. of nevr. a. ment. Disease*, 1902, p. 553.

Buzzard. — *Brit. med. Journ.*, 1900, p. 493.

— The clinical hystory and post-mortem examination of five cases of myasthenia gravis. *Brain*, 1905, vol. XXVIII, p. 438-483.

Bychowski. — Ein Fall von recidivirender doppelseitiger Ptose mit myasthenischen Erscheinungen in der oberen Extremitäten. *Deutsche Zeitsch. f. Nervenheilk*, 1902, vol. XXII, p. 233.

Campbell et **Bramwell**. — Myasthenia gravis. *Brain*, 1900, p. 277-336.

Charcot (**J.-B.**) et **Marinesco**. — Paralysie bulbaire supérieure subaiguë à type descendant. *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1895, p. 131.

Chwostek. — Myasthenia gravis und Epitelkörper. *Wien. klin. Wochensch.*, 9 janv. 1908.

H. Claude et **Blanchetière**. — Recherches sur les troubles de la nutrition dans quelques maladies du système nerveux. *Journ. de Phys. et de Path. gén.*, 1909, n° 1.

H. Claude et **Vincent**. — Un cas de myasténie bulbo-spinale avec atrophie musculaire localisée et phénomènes se rattachant peut-être à une insuffisance surrénale. *Soc. de neurol.*, 2 juillet 1908.

H. Claude. — Opothérapie surrénale dans la myasthénie. *Soc. de neurol.* 3 décembre 1908.

Déjérine et **Thomas**. — Un cas de paralysie bulbaire asthénique suivi d'autopsie. *Rev. neurol.*, 1901, p. 3.

Delille (Arthur) et **Cl. Vincent**. — Myasthénie bulbo-spinale traitée par l'opothérapie (hypophyse et ovaire). Amélioration considérable, rapide et progressive. *Soc. de neur.*, 7 fév. 1907.

Diller. — A case of myasthenia gravis complicated by angioneurotic œdema. *J. of nerv. a. ment. Disease*, 1903, vol. XXXI, p. 210-214.

Dorendorf. — Ein Fall von Myasthenia gravis pseudo-paralytica mit Akuten Verlauf. *Deutsche medic. Woch.*, 1902, p. 212-214.

Down.— A case of myasthenia gravis. *The Journ. of nerv. a. ment. Disease*, 1902, vol. XXIX, p. 65.

Dupré et **Pagniez**. — Myasthénie hypotonique mortelle *Nouv. Iconog. de la Salpét.*, 1905, p. 247.

Eisenlhor. — Ein Fall von Ophthalmoplegia externa progressiva und finaler Bulbärparalyse mit negativen Sectionsbefund. *Neurol. Centralbl.*, 1887, p. 337.

Erb. — Zur Kasuistik der bulbären Lähmungen : über einem neuen, wahrscheinlich bulbaren Symptomencomplex. *Arch. f. Psych.*, 1879, vol. IX, p. 336.

Fabris. — A propos d'un cas de maladie d'Erb. *Riforma medica*, 1907. Anal. in *Rev. neurol.*, 1907, p. 1246.

Fajerstajn. — *Beitrage zur Kenntniss der Myasthenia und der verwandten Symptomcomplex*. Tübingen, 1902.

Finizic. — Su di un caso di sindrome ipocinesia di Erb. — *Riforma med.* 1898.

Flora. — Ricerche sperimentali sull'affaticamento elletrico muscolare e sulla reazione elletrica miastenica. *Riv. crit. d. clin. med.*, 1902, p. 280.

Fontanel. — *Observations inédites d'asthénie motrice bulbo-spinale (syndrome d'Erb-Goldflam). Essai de nosographie et de physiologie pathologique*. Th. de Lyon, 1905.

Frugoni. — Il morbo Erb-Goldflam (myasthenia gravis) e un'affezione muscolare. Contributo anatomo-pathologico et critico. *Rev. crit. d. clin. med.*, 1907, n° 37, 38, 39.

Giese et **Schultze**. — Zur Lehre von der Erb'schen Krankheit

(Myasthenia pseudo-paralytica, asthenische Bulbärparalyse). *Deutsche Zeitsch. f Nervenheilk.*, 1900, vol. XVIII, p. 45.

Goldflam. — Ueber einen scheinbar heilbaren bulbarparalytischen Symptomencomplex mit Beteiligung der Extremitäten. *Deutsche Zeitsch. f. Nervenheilh.*, 1893, vol. IV, p. 312.

— Weiteres über die asthenische Lähmung nebst einem Obductionsbefund. *Neurol. Centralbl.*, 1902, n° 3, — 11.

Grocco. — Deux cas de maladie d'Erb. *Arch. ital. d. clin. med.*, 1896, p. 2.

Guillain.— La paralysie bulbaire asthénique. Le syndrome d'Erb. — *Traité de med. de Bouchard et Brissaud.* — 2e édit. p. 537.

Guinon et **Parmentier**. — De l'ophtalmoplégie externe combinée à la paralysie labio-glosso laryngée et à l'atrophie musculaire progressive. Lésions systématiques des noyaux moteurs. *Nouv. icon. de la Salp.*, 1890 et 1891.

Guthrie. — On a case of myasthenia gravis pseudo-paralytica; necropsy. *Lancet*, 1901, p. 393-396.

Hödlmosen. — Beitrag zur Klinik der myasthenischen Paralyse. *Zeitsch. f. Heilk.*, 1902, p. 279.

Hoppe. — Ein Beitrag zur Kenntniss der Bulbärparalyse. *Berlin. klin. Woch* , 1892.

Hun, **Blumer**, **Streeter**. — Myasthenia gravis. *Albany med. Annals*, 1904, vol. XXV, p. 28.

Hunter. — A case of asthenic bulbar paralysis (myasthenia gravis). *Lancet*, 1901, p. 1580.

Jolly. — Ueber Myasthenia gravis pseudo-paralytica. *Berlin. klin. Woch.*, 1895, p. 1 et 33.

Kalischer. — Zur Casuistik der asthenischen Bulbärparalyse oder Myasthenia pseudoparalytica. *Deutsche Zeitsch. f. Nervenheilk.*, 1897, vol. X, p. 321-334.

Kauffmann. — Stoffwechseluntersuchungen bei einem Fall von myasthenischer Paralyse. *Monatsch. f. Psych. u. Neurol.*, 1906, vol. XX. p. 299.

Klippel et **Villaret**.— Asthénie et atrophies myopathiques. *Arch. gen. de méd.*, 1906, p. 353.

Kojewnikoff. — *Deut. Zeitsch. f. Nervenheilk.*, 1896, v. IX, p. 242.

Kollaritz. — Der myasthenische Symptomencomplex. *Deutsches Arch. f. klin. Medic.*, 1902, vol. LXXII, p. 161.

Laignel-Lavastine et **Boudon.** — Un cas de myasthénie grave d'Erb-Goldflam avec autopsie. *Soc. de Neurol.* 13 mai 1909.

Laquer. — Ueber die allgemeine schwere Myasthenie. *Volkm. Sammlung klin. Vorträge*, 1898.

Laquer et **Weigert.** — Beiträge zur Lehre von der Erb'schen Krankheit. *Neurol. Centralbl.*, 1901, p. 594.

Leclerc et **Sarvonat.** — Un nouveau cas de myasthenia gravis ; asthénie bulbo-spinale terminée par la mort brusque et suivie d'autopsie. Dans l'état actuel de nos connaissantes, quelle place doit-on donner en nosographie au syndrome d'Erb-Goldflam ? *Rev. de méd.*, 1905, p. 862-883.

Levi. — Radiologische Untersuchungen über die Ermüdbarkeit des Herzens und des Zwerchfells bei Myasthenia gravis. *Wien. klin. Rundschau*, 1906, vol. XX, p. 265.

Liefmann. — Ein Fall von asthenischer Bulbärparalyse mit Sectionsbefund. *Deut. Zeitsch. f. Nervenheilk.* 1902, vol. XXI, p. 159.

Link. — Beitrag zur Kenntniss der Myasthenia gravis mit Befund von Zellherden in zahlreichen Muskeln. *Deutsche Zeitsch. f. Nervenheilk.*, 1903, vol. XXIII, p. 114.

Londe. — Les parésies de la chorée et du goître exophtalmique. *Bullet. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1899.

Long et **Wiki.** — Un cas de syndrome d'Erb (paralysie bulbaire asthénique) suivi d'autopsie. *Rev. méd. de la Suisse Romande*, 1901, vol. XXI, p. 401.

Loser. — *Zeitsch. f. Augenheilk.*, 1904, vol. XII, p. 2.

Lundborg. — Spielen die glandulæ parathyroïdeæ in den menslichen Pathologie eine Rolle ? Studien und Gesichtspunkte betreffend gewisse sogenannte motorische Neurosen oder Muskelkrankheiten und deren Stelle in der Neurologie. *Deutsche Zeitsch. f. Nervenheilk.*, 1904, vol. XXVII, p. 217.

Mandlebaum et **Celler.** — *Soc. de Neurol. de New-York.* 3 mars 1908, in *The Journ. of nerv. a. ment. Disease*, 1908, n° 8.

Marburg. — Zur Pathologie der Myasthenie. *Mitteil. d. Gesellsch. f. inn. Mediz. u. Kinderheilk.*, 1907, p. 62.

P. Marie et **Roques.** — Syndrome bulbaire d'Erb. *Bullet. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1898, p. 437.

Marinesco. — Contribution à l'étude de la myasthénie grave pseudo-paralytique. *Sem. méd.*, 1908, n° 36.

Massalongo. — *Rif. med.*, 1902. Anal. in *Rev. neurol.*, 1903, p. 159.

— Communication au *onzième Congrès de la société italienne de médecine interne*. Pise, oct. 1901, in *Sem. méd.*, 1901, p. 375.

Mendel. — Un cas de myasthénie pseudo-paralytique grave. *Neurol. Centralbl.*, 1901. Anal. in *Rev. Neurol.*, 1901, p. 862.

Meyer. — Myasthenia pseudoparalytica und Hyperleucocytose. *Congrès de méd. int.*, Wiesbaden, 15-18 avril 1907, in *Berlin klin. Wochensch.*, 1907, p. 615.

Meyerstein. — Ueber das combinirte Vorkommen von Myasthenia und Basedow'scher Krankheit. *Neurol. Centralbl.*, 1904, p. 1089-1092.

Monguzzi. — La réaction myasthénique dans la neurasthénie traumatique. *Gazet médic. lombarda*, 1907, p. 951.

Murri. — Sopra un caso di malattia di Erb. Policlinico 1895.

— Stanchezza e miasthemia. *Riv. critic. d. clinic. méd.*, 1902.

Myers. — Myasthenia gravis. *Journ. of pathol. a bact.*, 1903, vol. VIII, p. 306-345.

Oppenheim. — Ueber einem Fall von chronischer progressiver Bulbärparalyse ohne anatomischen Befund. *Arch. f. Path. Anat., u. Physiol.*, 1887, vol. CVIII, p. 522.

— *Die myasthenische Paralyse*. Berlin, 1901.

Osann. — Klinisch-anatomischer Beitrag zur Kenntniss der myasthenischen Paralyse. *Monatsch. f. Psych. u. Neurol.*, 1906, vol. XIX, p. 526-543.

Oulmont et **Baudouin.** — Paralysie bulbo-spinale asthénique. *Soc. de Neurol.*, 6 avril 1905.

Paul. — Case of myasthenia gravis pseudoparalytica. *Boston méd. a. surg. Journ.*, 1900, p. 632-634.

Pineles. — Zur Kenntniss des bulbaren Symptomencomplex. *Jahrb. f. Psych.*, 1895, vol. XIII, p. 216-242.

Raymond. — Un cas d'asthénie bulbo-spinale. *Pr. méd.*, 1902, n°17. — *Cliniques*, tome IV et V.

Raymond et **Alquier.** — Un cas d'asthénie motrice bulbo-spinale avec autopsie. *Arch. de méd. expériment.*, 1905.

Raymond et **Lejonne.** — Deux cas de myasthénie bulbo-spinale. *Revue neurol.*, 1906.

Raymond et **Sicard.** — Myasthénie bulbo-spinale; guérison depuis quatre ans. *Soc. de Neurol.*, 12 janv. 1905.

Reneki. — Sur la myasthénie. *Przeglad Cekarski*, 1902. Anal. in *Neurol. Centralbl*, 1904, p. 78.

Rennie. — Goître exophtalmique combiné à la myasthénie grave. *Review of neurol. a. psych.*, avril 1908. Anal. in *Rev. Neurol.*, 15 oct. 1908.

Salmon. — La reazione di Jolly (r. miastenia). *Policlinico*, 1907.

Senator. — Asthenische Lähmung, Albumosurie und multiple Myelome. *Berlin. klin. Woch.*, 1899, p. 161-164.

Sinkler. — Asthenic bulbar paralysis. *Journ. of nerv. a. ment Disease*, 1899, vol. XXVI, p. 536-544.

Sossedoff. — *Contribution à l'étude du syndrome d'Erb.* Th. de Genève, 1897.

Steinert. — Ueber Myasthenie und myasthenische Reaktion. *Deutsches Arch. f. klin. Mediz.*, 1903. Anal. in *Neurol. Centralbl.* 1904, p. 80.

Strumpell. — Ueber die asthenische Bulbärparalyse. *Deutsche Zeitsch. f. Nervenheilk.*, 1895, p. 16-40.

Tilney. — Un cas de myasthénie grave pseudoparalytique avec adénome de l'hypophyse. *Neurographs*, 1907, p. 1.

Verger. — Examen anatomique d'un cas de myasthénie. *Gaz. hebd. des Sciences médicales de Bordeaux*, 1903, p. 286.

Widal et **Marinesco.** — Paralysie bulbaire asthénique descendante. *Presse médic.*, 1897.

Wilks. — On cerebritis, hysteria, and bulbar paralysis as illustrative of arrest of function of the cerebro-spinal centres. *Guy's Hospital Reports*, 1877, p. 7.

TABLE DES MATIÈRES

HISTORIQUE 7
SYMPTÔMES 12
ANATOMIE PATHOLOGIQUE 28
1° Les lésions du système nerveux dans la myasthénie grave. 29
2° Les lésions musculaires dans la myasthénie grave 34
INTERPRÉTATION DES LÉSIONS 63
PATHOGÉNIE 73
1° Origine nerveuse de la myasthénie 73
2° Origine musculaire 76
3° Origine toxique 77
4° Origine thyroïdienne 85
5° Rapports de la myasthénie avec la maladie de Basedow .. 95
6° La myasthénie grave doit-elle être considérée comme une affection nerveuse ou musculaire ? 100
CONCLUSIONS 103
BIRLIOGRAPHIE 105

VU :
Le Doyen,
LANDOUZY.

VU :
Le Président de la thèse,
BALLET.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

Le Mans. — Imprimerie Monnoyer.